



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİNİN 1-3 AY ARASI
ODAĞI OLMAYAN ATEŞLİ ÇOCUKLARDA
GÖRÜLEN CİDDİ BAKTERİYEL ENFEKSİYON
SIKLIĞI, KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış DİNÇER

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**COVID-19 PANDEMİSİNİN 1-3 AY ARASI
ODAĞI OLMAYAN ATEŞLİ ÇOCUKLARDA
GÖRÜLEN CİDDİ BAKTERİYEL ENFEKSİYON
SIKLIĞI, KLİNİK VE LABORATUVAR
ÖZELLİKLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Barış DİNÇER

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Tuğçe TURAL KARA

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

TEŞEKKÜR

Gece gündüz fark etmeksizin yıllar boyunca Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlığı süresince elimden geldiğince üzerime düşen görev ve sorumlulukları yerine getirmek için azami derecede gayret gösterdim. Ama bu süreçte tabii ki yalnız değildim. Tüm bu zorlukları tek başıma göğüslemem de zaten pek olası değildi.

Bu süreçte desteğini, sevgisini ve duasını eksik etmeyen babam Hüseyin DİNÇER başta olmak üzere tüm aile bireylerime;

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlığım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum kıdem fark etmeksizin tüm asistan arkadaşlarıma;

Teze hazırlık, tez yazım sürecim ve tüm asistanlık hayatım boyunca desteğini ve yol göstericiliğini her daim arkamda hissettiğim, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalından Doç. Dr. Tuğçe TURAL KARA'ya;

Yaklaşık 11 yıl boyunca devam eden tıp eğitim sürecim boyunca üzerimde emeği olan tüm öğretim üyelerine;

Birlikte görev yaptığım süre boyunca bir arada uyum içerisinde çalıştığım hemşirelere ve tüm yardımcı sağlık personellerine;

Antalya'nın hayatıma kattığı en değerli kişi olan, tüm bu zorlu sürece katlanmamı sağlayan, zor günlerimde benden desteğini hiç esirgemeyen, her zaman kendimi güçsüz hissettiğimde yeniden ayağa kalkmamı sağlayacak enerjiyi ve motivasyonu bana sağlayan, kıymetli eşim, hayat arkadaşım, biricik karım Şerife Şeyma DİNÇER'e;

Son olarak da yaklaşık 2.5 senedir bizimle birlikte olup uzun yıllar boyu hayatımızın bir parçası olmasını temenni ettiğim canım kedimiz Arthur'a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateş Ölçümünde Kullanılan Metotlar	4
2.1.1. Rektal Yolla Ölçüm.....	4
2.1.2. Oral Yolla Ölçüm.....	5
2.1.3. Aksiller Bölgeden Ölçüm.....	5
2.1.4. Timpanik Yoldan (Dış Kulak Yolundan) Ölçüm.....	6
2.2. Ateş Yüksekliğinde Patogenez.....	7
2.3. Ateş Etiyolojisinde Önde Gelen Nedenler	9
2.3.1. Odağı Belli Olmayan Ateş	10
2.4. Tanısal Laboratuvar Testleri	14
2.4.1. Beyaz küre ve absolü nötrofil sayısı	15
2.4.2. İnflamatuvar Belirteçler	15
2.4.3. Kan Kültürü.....	17
2.4.4. Tam İdrar Tetkiki ve İdrar Kültürü	17
2.4.5. Lomber Ponksiyon	18
2.5. Odağı Belli Olmayan Ateşli Çocuğa Yaklaşım	20
2.5.1. Ateşli çocuk polikliniğe getirildiğinde.....	21
2.5.2. Ateşli yenidoğanlar (<28 gün)	22
2.5.3. Odağı belli olmayan ateşli 1-3 ay arası infantlar	24
2.5.4. Odağı belli olmayan ateşli 3-36 ay arası hastalar.....	30

2.5.4.1. Odağı belli olmayan ateşli 3-36 ay arası hastalarda okült bakteriyemi	31
2.5.4.2. Odağı belli olmayan ateşli 3-36 ay arası hastalarda tedavi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. Çalışmanın Verileri	34
3.2. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
Uygulanan Tetkikler	50
Kan, İdrar ve BOS Kültürü Üreme Sonuçları	51
Kan Kültür Üreme Durumu	52
İdrar Kültür Üreme Durumu	52
BOS Kültür Üreme Durumu	52
Solunum ve COVID PCR Sonuçları	53
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ	65
ÖZET	70
SUMMARY	73
KAYNAKÇA	76

SİMGELER VE KISALTMALAR

COVID-19	Coronavirus Disease-19
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
CBE	Ciddi bakteriyel enfeksiyon
İTT	İnfrared timpanik termometre
İRED	İnfrared radyasyon emisyon dedektörleri
ATP	Adenozin trifosfat
TNF	Tümör nekrotizan faktörü
IL	İnterlökin
TLR	Toll-like reseptör
GBS	Grup B streptokok
RSV	Respiratuar sinsityal virüs
KPA	Konjuge pnömokok aşısı
Hib	Haemophilus influenzae tip B
WBC	White blood cell
ANS	Absolüt nötrofil sayısı
ALS	Absolüt lenfosit sayısı
CRP	C-reaktif protein
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
cfu	Colony forming unit
LP	Lomber ponksiyon
BMS	Bakteriyel menenjit skorlaması

YGÖ	Yale Gözlem Ölçeği
IV	İntravenöz
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
TİT	Tam idrar tetkiki
PAAC	Posteroanterior akciğer grafisi
IM	İntramüsküler
AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
NLR	Nötrofil/lenfosit oranı
MLR	Monosit/lenfosit oranı
KG	Kan gazları
IG	İmmatür granülosit
EKO	Ekokardiyografi
USG	Ultrasonografi
kx	Kültür
HHV	Human herpesvirus
İBE	İnvaziv bakteriyel enfeksiyon
KNS	Koagülaz negatif streptokok

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Lökosit sayısının ciddi bakteriyel enfeksiyon ile olan ilişkisi.....	44
Şekil 2. Nötrofil sayısının ciddi bakteriyel enfeksiyon ile olan ilişkisi	44
Şekil 3. Lenfosit sayısının ciddi bakteriyel enfeksiyon ile olan ilişkisi.....	44
Şekil 4. Ciddi bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olduğu saptanan parametrelere ilişkin ROC eğrisi.....	47



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Ölçüm metoduna göre vücut sıcaklığındaki referans aralıkları	7
Tablo 2. Yaşa göre önerilen vücut sıcaklığı ölçüm metotları	7
Tablo 3. En sık görülen ateş yüksekliği sebepleri	10
Tablo 4. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların 3 aydan küçük infantlarda yaş grubuna göre nedenleri	13
Tablo 5. BOS değerlerinin yaşa göre normal referans aralıkları	19
Tablo 6. Okült bakteriyemi açısından risk faktörleri	21
Tablo 7. Yale gözlem ölçeği	22
Tablo 8. Odağı olmayan ateşli 1-3 ay arası infantlarda düşük risk kriterleri	27
Tablo 9. Odağı belli olmayan ateşli 1-3 ay arası hastalara ilişkin tanımlayıcı istatistikler	36
Tablo 10. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemde ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılması	38
Tablo 11. Yaş gruplarına göre ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılması	38
Tablo 12. Altta yatan hastalık, lökosit sayısı ve Rochester kriterlerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılması	39
Tablo 13. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerin altta yatan hastalık, lökosit sayısı ve Rochester kriterlerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları yönünden karşılaştırılması	40
Tablo 14. Rochester kriterlerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon	41
Tablo 15. Risk faktörleri sayısına göre ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılması	42
Tablo 16. Ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile periferik kandaki lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları arasındaki ilişki	42
Tablo 17. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemde ciddi bakteriyel enfeksiyon ile periferik kandaki lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	43
Tablo 18. Nötrofil/Lenfosit ve Monosit/Lenfosit oranı verilerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı	45
Tablo 19. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranı ile ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı arasındaki ilişki	45
Tablo 20. Ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile CRP, sedimentasyon ve prokalsitonin arasındaki ilişki	46
Tablo 21. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile CRP, sedimentasyon ve prokalsitonin arasındaki ilişki	46
Tablo 22. Kan gazlarındaki laktat, periferik kandaki immatür granülosit sayısı ve yüzdesi ile ciddi bakteriyel enfeksiyon arasındaki ilişki	47
Tablo 23. Periferik kandaki lökosit, nötrofil sayıları ile CRP, prokalsitonin ve NLR parametreleri için ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığını araştıran ROC eğrileri	48

Tablo 24. Periferik kanda lökosit, nötrofil sayısı ile nötrofil/lenfosit oranı, prokalsitonin ve CRP parametrelerinin kesme değerlerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığını tespit etme tanı başarısı değerleri	49
Tablo 25. Tam idrar tetkikindeki lökosit sayısına göre ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığının değerlendirilmesi.....	50
Tablo 26. Ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile kan, idrar ve BOS kültürü üreme sonuçlarının dağılımı	51
Tablo 27. Solunum PCR ve COVID-19 PCR sonuçları	53



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateş, rektal termometrede 38 °C ya da üzerinde ölçülen değer olarak tanımlanmaktadır [1]. Ateş, çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine ve çocuk acil servislerine en sık başvuru sebebidir. Ateş yüksekliği bir tanı olmaktan ziyade nedeni araştırılması gereken bir bulgudur. Çoğunlukla pediatri uzmanının birincil hedefi ateş yüksekliğinin başta gelen nedenleriyle gözlem altında tutulup izlenen ve kendiliğinden gerileyen klinik tabloları ayırımı yapabilmektir [2]. Ateş yüksekliği olan küçük çocuklarda ateş yüksekliğinin en önde gelen nedenlerinde biri de viral enfeksiyonlardır [3].

Yaşı üç ayın altında olan ateşli infantların değerlendirilmesi ciddi bakteriyel enfeksiyonların (CBE) basit viral hastalıklardan ayırımında zorlanılmasından dolayı daha güçtür [4]. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlar grubunun içerisinde bakteriyemi, menenjit, pnömoni, osteomyelit, septik artrit, piyelonefrit önde gelen nedenler olarak görülmektedir [5].

Sorun ne kadar iyi tanımlanırsa tanımlansın; yaşı üç aydan küçük olan ateşli infantların yönetiminde algoritmik olarak uzlaşmış bir yaklaşım bulunmamaktadır [6]. Detaylı klinik öykü ve ayrıntılı fizik muayene bulgularına dayalı olarak geliştirilmiş çeşitli skorlama sistemleri bulunsun da ciddi bakteriyel enfeksiyonu olan infantların net olarak ayırımında zorlanılmaktadır [7, 8]. En çok kullanılan metot ise ciddi bakteriyel enfeksiyonlar açısından düşük riskli olan infantların saptanmasında bütüncül bir sepsis değerlendirmesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Ateş yüksekliği olan 1-3 ay arası infantlara genellikle idrar, kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) tetkiklerinden oluşan bir kombinasyonla ilave bir dizi diagnostik değerlendirme uygulanır [9].

Çalışmamızda hastanemiz çocuk acil servisi ile çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine ateş yüksekliği şikayetiyle başvuran 1-3 ay arası infantlarda altta yatan ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığını belirlemeyi, COVID-19 pandemisinin

ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı üzerine olan etkilerini araştırmayı, mevcut skorlamalardan klinik pratikte en çok kullanılanlardan biri olan Rochester Kriterlerinin ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığının belirlenmesindeki güvenilirliğini değerlendirmeyi ve COVID-19 pandemisinin immünitesi henüz tamamlanmamış olan bu grup üzerindeki etkilerini gözden geçirmeyi hedefledik.



2. GENEL BİLGİLER

Yüksek ateş, rektal ölçümde 38 °C ya da daha üzerinde ölçülmüş olan değer olarak tanımlanmaktadır. Vücut sıcaklığına bakıldığında rektal yoldan yapılan ölçümlerde gün içerisinde 36.6-37.9 °C değerleri arasında değişim gösterir ve özellikle akşam saatlerinde bu normal aralığın üst sınırında seyrederken sabah saatlerinde ise alt sınırında seyretmektedir. Vücut sıcaklığının 40 °C'nin üzerinde ölçülmesi ise hiperpireksi olarak adlandırılır. Vücut sıcaklığındaki normal dışında gözlenen yükselme, altta yatan bir hastalığın ya da durumun işareti lehine değerlendirilmelidir [1].

Ateş yüksekliğinin olduğundan emin olmak için ölçümün uygun aletle, uygun zamanda, uygun ortam koşullarında yapıldığından emin olunmalıdır. Çünkü egzersiz, emme, ortam koşullarına göre daha kalın giyinme, sıcak su ile yapılmış banyodan çıkma, sıcak besin ve içeceklerin tüketimi gibi birçok neden hatalı değerlendirmelere sebebiyet verebilir. Özellikle de yenidoğan ve süt çocuğu döneminde infantların genellikle olduğu gibi ortam sıcaklığına göre fazla kat giysiyle giydirilmesi vücut sıcaklığının yalancı olarak yüksek ölçülmesine sebep olarak aileyi endişelendirebilir ya da sağlık çalışanlarını yanıltabilir [10].

Klinik pratikte vücut sıcaklığı rektal yoldan, aksillar bölgeden, oral olarak, timpanik zardan gibi birçok vücut bölgesinden ölçülebilir. Bu ölçüm metotlarının ayrı ayrı kendilerine özgü referans aralıkları ve farklılıkları bulunmaktadır [11].

2.1. Ateş Ölçümünde Kullanılan Metotlar

Vücut sıcaklığının değerlendirilmesindeki aslında en iyi belirteç, merkezi vücut sıcaklığı (core temperature)'dır. Merkez vücut sıcaklığı, pulmoner arter üzerinden ölçülür. Aksiller ölçüme göre 1 °C kadar daha yüksek, oral ölçüme göre 0.4 °C kadar daha yüksek, rektal ölçüme göre ise 0.2 °C daha düşüktür [12].

2.1.1. Rektal Yolla Ölçüm

Rektal yolla yapılan ölçüm, vücut sıcaklığının değerlendirilmesi için pratikte en uygun metot olarak kabul edilmektedir [13], ancak birçok çalışmada bu metot için sınırlayıcı faktörler mevcut olduğu gösterilmiştir [14-17]. Rektal yolla yapılan ölçüm, termometrenin ilerletildiği bölgenin anal bölgeye göre olan derinliğinden, lokal kan akışını etkileyen faktörlerden ve feçes varlığından etkilenebilmektedir.

Rektal bölgede perforasyon daha öncesinde tanımlanmıştır ve uygun olmayan sterilizasyon yöntemlerinin kullanılması durumunda özellikle rektal bölgedeki floranın içerdiği yoğun mikroorganizma varlığı ciddi bir enfeksiyon odağı oluşturabilir [18, 19]. Ateşli infantlarda yapılmış olan ciddi bakteriyel enfeksiyon (CBE) riski ile alakalı çalışmalarda ekseriyetle rektal yolla yapılmış olan ölçümlerin bulunduğu görülmektedir.

Rektal yoldan termometre ile vücut sıcaklığının değerlendirilmesinin nötropenik hastalarda, nekrotizan enterokolit varlığında ve trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülopati gibi kanamaya yatkınlığı olan hastalarda kesinlikle önerilmemektedir [11, 20].

2.1.2. Oral Yolla Ölçüm

Oral yoldan yapılan değerlendirmede en önemli kriter hastanın tam olarak uyum sağlayabilmesi ve ölçüm yapacak olan kişiyle koopere olabilmesidir [11, 20]. Bu ölçüm metodu ile aslında lingual arter değerlendirilmektedir. Oral yoldan vücut sıcaklığı ölçümü sublingual bölgeden rahatlıkla yapılabilir, ancak ölçüm zamanına yakın bir zaman diliminde tüketilmiş olan gıdalardan ve ağız yoluyla yapılan inspiryum, ekspiryumdan sıklıkla etkilendiği görülmektedir [21].

Oral termometre ile yapılmış olan değerlendirmede hastanın ağızı kapalı olacak şekilde termometre ölçüm yapacak kişi tarafından 3-4 dakikalık süre boyunca hastanın sublingual bölgesine bastırılır. Bu nedenle bu ölçüm metodunun çocuklar ve özellikle de infantlar için uygulanabilmesi oldukça güçtür. Ateş ölçümü yapılacak olan çocuğun termometreyi ısırmasının akabinde termometrenin oral kavite içerisinde kırılma riskinin yüksek olmasından dolayı bu değerlendirme yönteminin küçük çocuklarda, bilinci olmayan, intoksikasyon şüphesi olan, kognitif durumu dalgalı seyreden veya koopere olamayan hastalarda kullanılması uygun değildir.

2.1.3. Aksiller Bölgeden Ölçüm

Koltuk altından vücut sıcaklığını değerlendirme yönteminde cıvalı termometre doğrudan hastanın aksiller bölgesine en az 3-4 dakikalık süre boyunca yerleştirilir. Bu ölçüm metoduyla aksiller bölgenin hemen altında bulunan aksiller arter aracılığıyla vücut sıcaklığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Ölçüm yöntemi ile ilgili en büyük problem bu metodun sıklıkla çevresel etmenlerden etkilenebilmesidir.

Aksiller bölgeden vücut sıcaklığının değerlendirilmesi oral veya rektal bölgeden yapılan ölçümlerle kıyaslandığında teknik olarak çok daha basittir, ancak çocuklarda merkezi vücut sıcaklığını yansıtmada çok başarılı değildir [21]. Aksiller ölçümün vücut sıcaklığının doğru olarak

ölçülmesindeki düşük sensitivite ve spesifitesine karşın özellikle yenidoğan döneminde rektal termometre ile ölçümde rektal bölgede perforasyon riski barındırdığından dolayı Amerikan Pediatri Akademisi (APA) tarafından yenidoğanlarda ateş ölçümünde tarama testi olarak aksiller bölgeden ölçüm önerilmektedir [22].

2.1.4. Timpanik Yoldan (Dış Kulak Yolundan) Ölçüm

İnfrared (kızılötesi) timpanik termometreler (İTT), timpanik membran ve dış kulak kanalından yayılan termal ışıınımı değerlendirirler. Bundan dolayı da infrared radyasyon emisyon dedektörleri (IRED) şeklinde isimlendirilmektedirler [15]. Karotis arterden indirekt olarak ölçüm yapıldığı için merkezi vücut sıcaklığının ölçümü için aslında ideal bir ölçüm bölgesidir.

İTT ile vücut sıcaklığının değerlendirmenin avantajları arasında ölçümün hızlı olarak yapılabilmesi, hastalar tarafından uyum problemiyle daha az karşılaşılmaması, enfeksiyöz bulaş riskinin diğer ölçüm metotlarına göre daha az olması, kooperasyon gereksiniminin daha az olması sayılabilir [23, 24]. Timpanik membrandan değerlendirme yapabilmek için termometrenin kulağa tam olarak yerleştirilecek şekilde konumlandırılması gerekmektedir. Ölçümün yanlış olarak etkilenebileceği durumlar arasında otitis media vb. kulak enfeksiyonları, ağlama, ajitasyon, bağırma ve buşon varlığı göz önünde bulundurulmalıdır [10].

Vücut sıcaklığı için ölçüm metoduna göre referans aralıkları Tablo 1’de ve yaşa göre önerilen ölçüm metotları ise Tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 1. Ölçüm metoduna göre vücut sıcaklığındaki referans aralıkları [25]

Ölçüm Metodu	Referans Aralığı
Rektal	36.6 – 38.0 °C
Oral	35.5 – 37.5 °C
Aksiller	36.5 – 37.5 °C
Timpanik Membran	35.8 – 38.0 °C

Tablo 2. Yaşa göre önerilen vücut sıcaklığı ölçüm metotları [25]

Yaş Aralığı	Önerilen Ölçüm Metodu
0-2 yaş arası çocuklar	Rektal (kesinlikle önerilen)
	Aksiller (tarama amaçlı önerilen)
2-5 yaş arası çocuklar	Rektal
	Timpanik Membran
	Aksiller
>5 yaş çocuklar	Oral
	Timpanik Membran
	Aksiller

2.2. Ateş Yüksekliğinde Patogenezi

Vücut sıcaklığının dengelenip düzenlenmesinde santral sinir sistemindeki merkez anterior hipotalamus preoptik alanda bulunan termoregülatuar merkezdir. Ateş yükselmesini tetikleyen farklı uyarılar akabinde sellüler düzeyde oksidasyon, adenosin trifosfat (ATP) kullanımında gözlenen artış gibi reaksiyonlar sonucunda vücut sıcaklığında artış gözlenir.

Cilt ve kor bölgelerde bulunan termoreseptörler aracılığıyla gelen output'lara göre vücut sıcaklığı termoregülatuar merkez tarafından kontrol altında tutulmaya çalışılır. Normal şartlar altında termal açıdan kritik değer 37.1 °C'dir. Vücutta enfeksiyöz etkenlerin bulunması, toksinlerin salgılanması veya inflamatuvar mediatörlerin açığa çıkması sonucunda monosit, makrofaj ve endotel hücrelerden interlökin-1 (IL-1),

tümör nekrozis faktör (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interferon- γ gibi pirojenik sitokinler algılanır. Bu bahsedilen sitokinlerin prostaglandin E2'nin de yardımıyla ön hipotalamusu uyarmasının ardından termoregülatör kritik değer yukarıya çekilir. Bunun sonucu olarak da vazokonstriksiyon, ekstra bir giysi giyinme, örtünme gibi davranışsal değişikliklerle ısı kaybı azaltılmaya çalışılır.

Buna ek olarak titreme gibi istem dışı kas kontraksiyonları aracılığıyla sıcaklık üretiminde artış gözlenir. Tüm bu biyolojik ve fiziksel değişikliklerin sonucu olarak ateş yüksekliği ortaya çıkar. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar prostaglandin E, parasetamol ise anterior hipotalamus üzerinden etki göstererek antipiretik etkilerini gösterirler.

Ateş vücudumuzun bir savunma mekanizması olarak oluşur. Enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz nedenlerle ortaya çıkabilir. Ateş yüksekliğinin oluşumunda rol oynayan pirojenler, ekzojen ve endojen olmak üzere iki grupta incelenirler.

Ekzojen pirojenler;

Lipopolisakkarid

Süperantijenler

Peptidoglikanlar

Muramildipeptidler

Virüs ürünler

Endojen pirojenler;

IL-1

TNF- α

IL-6

İnterferon- γ

Mononükleer fagositlerden ekskrese edilen endojen pirojenler anterior hipotalamustaki preoptik alanda yerleşmiş olan termoregülatuar merkezi uyarır. Sitokinlerin transporter moleküller yardımıyla kan-beyin bariyerini geçtiği veya beyinde bulunan endotel ve perivasküler hücrelerdeki reseptörler aracılığıyla lokal pirojen sentezini stimüle ettiği düşünülmektedir [26]. Enfeksiyöz olmayan hastalıklar grubunda olan bağ dokusu hastalıklarında ateş patogenezinin enfeksiyöz durumla benzer olduğu düşünülmektedir. Bu hastalık grubunda tetikleyici faktörlerin otoantikorlar olduğu bilinmektedir. Malignitelerde ise tümöral hücrelerden veya bunlara reaksiyon gösteren hücrelerden pirojen sitokinler salınmakta ve bu mekanizma ile ateş yüksekliği ortaya çıkmaktadır. Mikroorganizmaların ise anterior hipotalamus vasküler yataklarında ‘toll-like’ reseptörlerin (TLR) bulunduğu yollar aracılığıyla ateşe sebebiyet verebileceği genel kanıdır [12].

2.3. Ateş Etiyolojisinde Önde Gelen Nedenler

Ateş sebepleri birçok başlık altında irdelenebilir. Bunlar başlıca enfeksiyöz, enflamatuar, neoplastik (maligniteye bağlı), toksik maddelerin ekzojen alımı ve diğer nedenler olarak sıralanabilir [27]. Ani başlangıçlı ateş yüksekliğinin en sık sebepleri; kendini sınırlandıran viral kökenli enfeksiyonlar, gastroenteritler ve komplikasyonun eşlik etmediği bakteriyel enfeksiyonlar (otitis media, farenjit, sinüzit) olarak görülmektedir.

Özellikle yüksek ateşin seyri incelenerek etyolojiye dair çıkarımlarda bulunulabilir. Viral etiyolojiye bağlı enfeksiyonlarda görülen ateş yüksekliği genellikle bir haftalık süre içerisinde yavaş bir düşme seyri göstermekteyken etkin antibiyoterapinin uygulandığı bakteriyel etyolojiye bağlı enfeksiyonlarda görülen ateş yüksekliği ise tipik şekilde hızlı olarak düşüş gösterir. Fakat bütün mikroorganizmaların elimine edildiği bir durumda dahi doku hasarına sekonder gözlenen enflamatuar yanıt ve ateş yüksekliği uzun süreler

boyu devam edebilmektedir [1]. En sık ateş yüksekliği yapan sebepler Tablo 3'te belirtilmiştir.

Tablo 3. En sık görülen ateş yüksekliği sebepleri [27]

Enfeksiyöz Sebepler Sistemik Enfeksiyonlar (sepsis, bakteriyemi, viremi) Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları (menenjit, ensefalit) Respiratuar Sistem Enfeksiyonları (Pnömoni, tonsillit, farenjit) Kardiyovasküler Enfeksiyonlar (endokardit, perikardit, miyokardit) Kas ve İskelet Sistemi Enfeksiyonları (osteomyelit, septik artrit) Cilt Enfeksiyonları (selülit) Sistemik Enfeksiyöz Hastalıklar (sıtma, enfeksiyöz mononükleoz) Üriner Sistem Enfeksiyonları (sistit, piyelonefrit) Viral Hastalıklar Lokalize Enfeksiyonlar (abse) Nedeni Bilinmeyen Ateş Diğer Enfeksiyöz Nedenler (orbital selülit, adenit)
İnflamatuvar Sebepler Bağ Dokusu Hastalıkları İnflamatuvar Gastrointestinal Sistem Hastalıkları İlaç İlişkili Reaksiyonlar
Toksik Sebepler Bakteriyel Toksinler İlaçlar (salisilik asit, amfetamin türevleri, antikolinerjikler)
Maligniteler
Diğer Sebepler Tirotoksikozis Kawasaki Hastalığı Dehidratasyon Ateşi Konvülsiyonlar Aşı İlişkili Reaksiyonlar Ekzojen Sebepler (ortam sıcaklığı, uygunsuz giydirilme)

2.3.1. Odağı Belli Olmayan Ateş

Ateş yüksekliği tüm pediatrik yaş grubunda olduğu gibi infantlarda da sağlık kuruluşlarına en sık başvuru sebeplerinden birisidir. Bu oranın %10-20 arasında olduğu farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Üç yaş altı hastane başvurularında bu oran daha yüksek olup bu yaş grubunda en sık başvuru sebebi olarak görülmektedir [27]. Sıklıkla birçoğunda viral etyolojiye bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu, akut otitis media ya da gastroenterit gibi net olarak ortaya konabilen bir enfeksiyon kaynağı mevcuttur [28, 29].

Ateş yüksekliği olan infant ve çocukların yaklaşık olarak %20'sinde ise fizik muayene ile belirgin bir ateş odağı saptanamayabilir [30, 31]. Altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan, düşkün görünümlü olmayan hastalarda; klinik öykü, anamnez ve fizik muayene bulgularıyla enfeksiyon odağının saptanamadığı, 38 °C'nin üzerinde ateş yüksekliği varlığı kaynağı belli olmayan (lokalize bulgusu olmayan, odağı belli olmayan, odağı saptanamayan) ateş şeklinde tanımlanmaktadır [32].

Bu vakaların çoğunluğunda viral enfeksiyonların varlığı mevcuttur ve bu hastaların sekel bırakmaksızın ve kendiliğinden iyilik haline ulaştıkları görülmektedir [33]. Bu vakalarda asla unutulmaması ve her zaman göz önünde bulundurulması gereken ihtimallerin biri de okült bakteriyemidir. Okült bakteriyemi orak hücre anemisi, aspleni durumu, hematolojik malignite gibi bilinen komorbiditesi bulunmayan, önceden sağlıklı olduğu bilinen bir çocukta 7 gün ya da daha kısa sürmekte olan ateş yüksekliğine karşın ayrıntılı olarak alınmış bir anamnezde herhangi bir ipucunun saptanamadığı ve yapılan fizik muayenede ile hastanın genel durumu değerlendirildiğinde hospitalizasyon gereksinimi bulunmamasına rağmen alınmış olan kan kültüründe bakteriyel üreme varlığının saptanmasıdır. Bu klinik tabloda hastanın genel durumunun iyi olması, fizik muayenede odak saptanamaması ve klinisyen tarafından ayaktan izleme uygun bulunması şarttır. Genel olarak baktığımızda bakteriyemi beklenmeyen vakalarda da kan kültüründe patojen bir bakteri üremesinin saptanabildiği görülmektedir [34].

Odağı belli olmayan ateşi olan pediatrik hastalarda önemli problemlerin biri de ciddi bakteriyel enfeksiyon (CBE) ihtimalidir. CBE ise bakteriyemi, menenjit, pnömoni, osteomyelit, septik artrit ve üriner sistem enfeksiyonları olarak kategorize edilmektedir [5]. Klinisyen açısından esas problem ise, CBE açısından düşük riski olan ateşli infantları ve daha nadir olan CBE vakalarını kaçırmaksızın hangi hastanın ileri tetkik ve tedavi gereksinimi olduğunu, hangi hastanın ise ayaktan izlenebileceğini ayırt edebilmektir [35]. Odağı belli olmayan ateş yüksekliği ele alınırken pediatrik hastalar yaş gruplarına göre yenidoğanlar (0- 28 günlük), 29 gün - 90 gün (1 ay - 3 ay) arası yaş grubundaki infantlar, yaşı 3 ay ile 36 ay arasında olan infantlar – küçük çocuklar ve yaşı daha büyük olan çocuklar şeklinde dört kategori altında incelenir [32, 36].

Yenidoğan grubunda odağı belli olmayan ateş yüksekliğini irdelemek enfeksiyonların kısıtlı belirti vermesi sebebiyle CBE'yi, herpes simpleks virüs (HSV) gibi ciddi bir viral enfeksiyonu ya da basit bir viral enfeksiyonu klinik açıdan ayırmak oldukça güçtür. Hayatın ilk döneminde immün yanıtın tam olarak matürasyonunu tamamlamamış olması da infantlarda ateş yüksekliğinin ehemmiyetini artırmaktadır.

Literatüre bakıldığında ateş yüksekliği olan ve iyi görünümlü olan yenidoğan bebekler ortalama olarak %7 oranın CBE riski taşımaktadır. Yenidoğan bebekler irdelendiğinde *Grup B Streptokoklar* (GBS) ve hemen ardından *Staphylococcus aureus*, bakteriyemiye yol açan en sık patojen bakterilerdir. Bu olgularda CBE nedenlerine bakıldığında bakteriyemi, menenjit, pnömoni, osteomyelit, septik artrit, gastroenterit ve üriner sistem enfeksiyonları yer almaktadır. CBE'li yenidoğanlar toplum kaynaklı patojenlerle de enfekte olabilmelerine karşın geç başlangıçlı yada çok geç başlangıçlı neonatal bakteriyel enfeksiyonlar (GBS, *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes*) ve perinatal akkiz HSV enfeksiyonu yönünden de risk taşımaktadırlar.

Odağı belli olmayan ateş yüksekliği ile hastane başvurusu yapmış olan bir ay ile üç ay arası infantlarda yüksek ihtimalle viral etyolojiye bağlı bir hastalık vardır. Bakteriyel etyolojiye bağlı olan enfeksiyonların aksine viral hastalıkların sıklıkla mevsimlerle ilişkili bir görülme olasılığı mevcuttur. Örnek vermek gerekirse respiratuar sinsityal virüs (RSV) ve influenza A sonbahar ve kış mevsimlerinde daha sık görülmekteyken enterovirüs enfeksiyonları ise sıklıkla yaz ve sonbahar başlarında pik yapmaktadır.

Etyolojiden yüksek ihtimalle viral enfeksiyonlar sorumlu olmasına karşın bir ay ile üç ay arası infantlarda ortaya çıkan ateş yüksekliğinde her hastane başvurusu detaylı olarak değerlendirilmeli ve CBE ihtimali gözden geçirilmelidir. CBE açısından bu yaş grubunda dikkate alınması gereken mikroorganizmalar *E.coli*, GBS, *L. monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip B (Hib) ve *S. aureus*'tur. CBE grubunda bu yaş grubunda en sık görülen enfeksiyon piyelonefrit olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle üriner sistem anomalisi varlığında her iki

cinsiyette ve sünnet olmamış infantlarda erkek cinsiyette sıklıkla izlenmektedir. Bakteriyemi varlığında *E. coli* bu yaş grubunda en sık rastlanan patojen bakteri olup infantlarda sıklıkla piyelonefrit eşlik etmektedir. Yaşı bir ay ile üç ay aralığında olan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken diğer bakteriyel etyolojiye bağlı klinik tablolar arasında pnömoni, otitis media, mastit, omfalit ve diğer deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yer almaktadır.

Yaşı bir ay ile üç ay arasında olup ateş yüksekliği ile hastaneye başvuran ve odağı belli olmayan ateş lehine değerlendirilen infantların kabaca üçte birinde lokal enfeksiyon bulgusu eşlik etmemektedir. Bu yaş grubundaki ateş yüksekliğinin büyük kısmının nedeni viral enfeksiyonlar olmasına karşın bu popülasyonda CBE de sıklıkla karşımıza çıkar ve okült bakteriyemi vakalarında en sık görülen patojenler *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *Salmonella* spp. şeklinde görülmektedir [32].

Ciddi bakteriyel enfeksiyonların üç aydan küçük infantlarda yaş gruplarına göre sık görülen bakteriyel etkenleri Tablo 4’te sunulmuştur.

Tablo 4. Ciddi bakteriyel enfeksiyonların üç aydan küçük infantlarda yaş grubuna göre nedenleri [37]

Yaş Grubu	Etken Bakteri
Bakteriyemi ya da Menenjit	
< 1 ay	<i>E. coli</i>
	<i>Diğer gram negatif enterik basiller</i>
	<i>Grup B Streptokoklar</i>
	<i>S. pneumoniae</i>
	<i>S. aureus</i>
	<i>Salmonella</i> spp. <i>N. meningitidis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>L. monocytogenes</i>
1-3 ay	<i>E. coli</i>
	<i>Diğer gram negatif enterik basiller</i>
	<i>Grup B Streptokoklar</i>
	<i>Salmonella</i> spp. <i>N. meningitidis</i>

Osteoartiküler Enfeksiyonlar	
< 1 ay	<i>Grup B Streptokoklar</i>
	<i>S. aureus</i>
1-3 ay	<i>S. aureus</i>
	<i>Grup B Streptokoklar</i>
	<i>S. pneumoniae</i>
Üriner Sistem Enfeksiyonları	
0-3 ay	<i>E. coli</i>
	Diğer gram negatif enterik basiller
	<i>Enterococcus spp.</i>

H. influenzae tip b (Hib) konjuge aşısının rutin aşı takvimine girmesinin ardından okült bakteriyemi insidansının belirgin derecede gerilediği görülmektedir (%1.5-3) [30, 38, 39]. 2000 yılında yedi valanlı konjuge pnömokok aşısının (KPA7) uygulamaya girmesinden önce 3 yaş altı çocuklarda, iyi görünümlü olup ateşi 39 °C ve üzerinde olarak hastaneye başvuran çocuklarda okült bakteriyemideki en sık görülen patojen *S. pneumoniae* idi (%2-3) [30, 38-46].

Hib ve pnömokok aşılamaalarının rutin uygulamaya girmesinin ardından bu oranın yapılan çalışmalarda %0.25 ile %0.91 arasına düştüğü ortaya konmuştur [40-46]. Ancak iki aydan küçük olan infantlar henüz bu aşılar uygulanmadığı için Hib ve *S. pneumoniae* enfeksiyonlarına karşı risk altındadırlar. Daha yakın tarihli yapılan retrospektif araştırmalarda üç aydan küçük olup bu etkenlere karşı aşılmasına başlanmış infantlarda Hib ve *S. pneumoniae* etkenlerine bağlı hiçbir CBE saptanmamıştır. Bu çalışmaları yürüten araştırmacılar bu durumu toplum bağışıklığının başarılı olmasına sekonder olarak değerlendirmişlerdir [46-48].

2.4. Tanısal Laboratuvar Testleri

Ateşli infantların değerlendirilmesinde birçok farklı laboratuvar testi veya görüntüleme yöntemine başvurulabilir. Burada önemli olan yapılması düşünülen tanısal testin enfeksiyon odağını saptamada ya da komplikasyonları tespit etmede faydalı olmasıdır [49]. Özellikle infant yaş grubunda birtakım tetkiklerin yapılması yaşı daha büyük olan çocuklara göre zorluklar içerebilmektedir.

2.4.1. Beyaz küre ve absolü nötrofil sayısı

Beyaz küre sayısı birçok hastada olduğu gibi 1-3 ay arası ateşli infantlarda da sıklıkla kullanılmaktadır. WBC'den özellikle ateşli hastaların bazı risk gruplarına yönelik olarak sınıflandırılmasında yararlanılmaktadır. WBC'nin $15.000/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması bakteriyemi lehine olmakla birlikte birtakım viral hastalıklarda da hastalığın erken periyodunda WBC'de artış görülebilmektedir. WBC'nin $5000/\text{mm}^3$ ve altında olması da yine CBE'nin bir belirteci olarak değerlendirilebilir. Lee ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ateşi 39°C 'den yüksek olarak ölçülmüş olup hastaneye başvuran çocuklarda WBC'deki artış ile pnömokokal bakteriyemi sıklığı arasında belirgin bir ilişki ortaya konmuştur. Benzer şekilde ANS'nin de $10.000/\text{mm}^3$ ve üzerinde olması ateşli pediatrik popülasyonda pnömokokal bakteriyemi riskinde belirgin artış ile ilişkilidir. Özellikle WBC ve/veya ANS anormal değerlerdeyse hastadan o aşamaya kadar kan kültürü alınmamışsa dahi mutlaka okült bakteriyemi riski dolayısıyla kan kültürü alınmalıdır [49]. WBC'nin $15.000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde saptandığı hastalarda okült bakteriyemi insidansı artış gösterdiğinden ötürü bu hastalarda antibiyoterapi kullanılması önerilmektedir [50].

2.4.2. İnflamatuvar Belirteçler

Eritrosit sedimentasyon hızı, klinik pratikte akut faz reaktanları arasında sık olarak tercih edilen tetkiklerden biridir. Enfeksiyon durumunun yanı sıra inflamasyon, kronik hastalıklar gibi birçok farklı klinik tabloda da eritrosit sedimentasyon hızının artış gösterdiği görülmektedir. Sıklıkla enfeksiyon durumunun başlangıcının ardından 24 saatlik bir süre geçtikten sonra pik yapar ve geç düzelme eğilimindedir [51]. Bakteriyel enfeksiyon varlığında eritrosit sedimentasyon hızının 30 mm/saat değerinin üzerinde saptanması duyarlı bir test olarak ortaya konmuştur [52].

McCarthy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaysa bir sağlık kuruluşuna ayaktan başvuran ateşli infantlarda bakteriyemi varlığını ön görme açısından eritrosit sedimentasyon hızının WBC'ye nazaran daha faydalı olmadığı belirtilmiştir [53].

C-reaktif protein (CRP) eritrosit sedimentasyon hızına göre kanda daha hızlı pik yapan bir akut faz reaktanıdır. Enfeksiyon, travma, inflamasyon gibi tablolarda yükselir. CRP travma veya enfeksiyonla karşılaşılmasının ardından hepatositlerden salınmaya başlar. 4-6 saat içerisinde sentezine başlanan CRP her 8 saatte bir ikiye katlanır ve sonuç olarak 36. saatte pik yapar. Yarı ömrü ise 4-8 saat civarındır [54].

Bazı çalışmalarda CRP'nin serum düzeyinin değerlendirilmesinin viral – bakteriyel enfeksiyon ayrımının yapılmasında WBC, ANS ve eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) göre daha doğru sonuç verebileceği belirtilmiştir [55, 56].

Buna ek olarak daha yakın zamanda yapılan klinik araştırmalarda 3-36 ay arasındaki yaş grubunda olan çocuklarda okült bakteriyeminin saptanması açısından CRP'nin faydasına ilişkin çelişkili veriler saptanmıştır [57-59].

Prokalsitonin, hiperkalsemiye sekonder tiroiddeki parafoliküler C hücreleri tarafından sentezlenip salgılanan kalsitoninin bir prekürsörüdür yani aslında bir hormon olarak sınıflandırılabilir. Prokalsitonin kanda en erken 4 saatte tespit edilebilir ve 6. saatte ise pik yapar. Yarı ömrü ise CRP'ye göre daha yüksek olup 25-30 saat civarındır [60].

Gendrel ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir klinik araştırmada pediatrik popülasyonda viral ve bakteriyel menenjit ayrımının yapılmasında prokalsitonin ve CRP seviyelerinin diagnostik önemleri araştırılmış ve bakteriyel menenjit lehine değerlendirilen hastalarda her iki biyobelirtecine de viral menenjit lehine değerlendirilen hastalara nazaran istatistiksel açıdan anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır [61].

Yapılan klinik araştırmalarda WBC'ye göre CRP ve prokalsitoninin daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu gözlenmektedir. Fakat özellikle prokalsitonin düzeyinin çalışılabildiği tıbbi merkez sayısının azlığı bu biyobelirtecine klinik açıdan faydasını kısıtlamaktadır [62-64].

2.4.3. Kan Kùltürü

Kan kùltürü tetkiki okùlt bakteriyemi tanısında gold standarttır [65]. İnfantlarda ve küçük çocuklarda tek bir kan kùltürünün alınması kafidir. Birden fazla örneğin rutin olarak alınması çoğunlukla gereksizdir. Yalnızca 0.5-1 ml örnek alınsa dahi bakteriyemi sıklıkla doğru olarak saptanır. Otomatize kan kùltürü sistemlerinin kullanılmaya başlanması ile de gerçek patojen bakteriler sıklıkla 24 saat içinde, konvensiyonel yöntemlere nazaran daha hızlı ve pratik olarak belirlenir [66].

2.4.4. Tam İdrar Tetkiki ve İdrar Kùltürü

Tam idrar tetkiki, idrar kùltürü sonuçlanana dek ampirik tedavinin başlanmasına dair karar alınmasında yardımcıdır. Bundan dolayı da sık tercih edilen bir tetkiktir. Bakteriüri varlığı nitrit testi aracılığıyla indirekt olarak saptanabilir. Nitrit, idrarda bulunan nitrat materyallerinin daha spesifik olarak gram negatif enterik basiller gibi patojenlerce metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkar. Nitrit molekülünün sentezlenebilmesi için bakterinin idrara yoğun derecede maruziyeti şarttır fakat küçük infantlarda idrarın mesanede bulunma süresi kısa olabilir, bu nedenle nitrit saptanamayabilir. Nitrit testinin sensitivitesi yüksek ama spesifitesi düşüktür.

İdrarda lökosit varlığı lökosit esteraz testiyle de indirekt şekilde saptanabilmektedir. Lökosit esteraz testinin de sensitivitesi yüksek ve spesifitesi düşüktür [67]. Bir meta-analizde idrar stripiyle nitrit ya da lökosit esterazın saptanmasının üriner sistem enfeksiyonunu tespit etmede sensitivitesinin %88, yanlış pozitiflik oranının %7 olduğu, nitrit ve lökosit esterazın birlikte pozitif olmasının ise sensitivitesinin %96, yanlış pozitiflik oranının %4 olduğu dokümente edilmiştir [68].

İdrar numunesinin duruluğu sıklıkla enfekte idrar numunelerinin değerlendirilmesi amacıyla başvuru olan bir metottur. Numunenin makroskopik olarak bakıldığında berrak olarak değerlendirilmesi %97'lik bir negatif prediktif değere sahiptir [69].

Pediatric literatür değerlendirildiğinde piyüri, santrifüjlenmiş bir idrar numunesinde 40x'lik bir mikroskopik büyütmede alan başına 10'un üzerinde lökosit saptanmasıdır [70]. İdrar kültüründe üreme saptanmış olup piyelonefrit lehine değerlendirilmiş olan infantların tam idrar tetkiklerine bakıldığında başlangıçta hastaların %20'sinde piyüri mevcut değildir [71, 72]. Piyüri varlığının sensitivitesi %32-100 arasında, spesifitesi ise %45-97 arasında değişkenlik göstermektedir [67]. Bachur ve arkadaşlarının 2001 yılında ortaya koydukları bir klinik araştırmada, tam idrar tetkiki ve idrar mikroskopisinin bir arada değerlendirilmesinin %82'lik bir sensitivitesinin ve %92'lik bir spesifitesinin olduğu sonucuna varılmıştır [73].

Santrifüje tabi tutulmamış bir idrar numunesine gram boyama işlemi uygulandığında %93'lük bir sensitiviteye ve %4'lük bir yalancı pozitifliğe sahip olduğu ortaya konmuştur [68]. İdrar kültüründe üreme saptanmasının tanımı konusunda halen bir fikir birliğine varılamamıştır. Ortak nokta olarak torbayla alınmış olan veya temiz idrar kabıyla alınan idrar örneğinde tek bir mikroorganizmanın mililitre başına 10^5 koloni oluşturan birimden (cfu/mL) daha fazla koloni izole edilmesi bakteriüri lehine değerlendirilmektedir. Multipl mikroorganizma üremesinin varlığı ise birçok deneyimli klinisyen tarafından pozitif olarak kabul edilmemektedir [67].

Steril koşullarda uygun bir kateterle alınmış olan idrar numunesinde örneği kontamine edebilecek periüretal floranın miktarının torba ile alınmış olan örneğe göre çok daha az olması nedeniyle 10^3 - 10^5 cfu/mL arasında koloni oluşturan birimler idrar kültüründe pozitiflik olarak değerlendirilmektedir [71, 74]. Perkütan olarak mesanenin aspire edilmesi yöntemiyle elde edilen idrar numunesinde ise sıklıkla 10^2 cfu/mL'den daha fazla olan bir üreme pozitif olarak değerlendirilmektedir [67].

2.4.5. Lomber Ponksiyon

Menenjit açısından klinik olarak şüphe bulunduran stabil olgulara gerekli olan laboratuvar tetkiklerine ek olarak mutlaka lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Menenjit tablosunda intrakranial basınç artışı enfektif duruma sekonder olarak gelişebilmektedir. Bundan dolayı işlem esnasında veya sonrasında

herniasyon riski mevcuttur. Bilhassa ön fontaneli kapalı olan olgularda LP öncesi bu herniasyon riskini değerlendirmek adına göz dibi muayenesi ve santral görüntüleme mutlaka planlanmalıdır. Olguda ani gelişen bilinç durumunda değişiklik varlığı, lateralizan bulgu varlığı ya da intoksikasyon şüphesi mevcutsa LP yapılmadan önce mutlaka kompute tomografi ile hasta değerlendirilmeli ve işlem daha sonrasında yapılmalıdır [75].

Lomber ponksiyon sonrasında elde edilmiş olan beyin omurilik sıvısı (BOS) numunesinden başlangıçta çalışılması gereken tetkikler arasında BOS glukozu, periferik kandan elde edilmiş eş zamanlı serum glukoz ölçümü, BOS'tan hücre sayımı, BOS'taki protein düzeyinin tayini, gram boyama, BOS direkt bakısı, BOS numunesinden kültür, BOS'ta üreyebilecek olası viral patojenlerin çalışılması yer almaktadır. Bununla birlikte hastanın klinik özelliklerine göre hospitalizasyon esnasında gönderilmesi olası tetkikler için de mümkünse BOS numunesi ayrılmalıdır.

LP işlemine kadar alınmadıysa hastadan muhakkak kan kültürü de alınmalıdır. Bakteriyel menenjit kliniğinde olmayan hastalarda normalde BOS glukozu, kan serum glukozunun %60'ı civarındadır. BOS'ta normal biyokimyasal parametreler yaşa bağlı olarak değişmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. BOS değerlerinin yaşa göre normal referans aralıkları [76]

BOS Değerleri	Yaş		
	0-4 Hafta	4-8 Hafta	>8 Hafta
Lökosit Sayısı/mm³	0-19 hücre/mm ³	0-9 hücre/mm ³	0-9 hücre/mm ³
Glukoz	30-60 mg/dL	40-70 mg/dL	50-80 mg/dL
BOS/kan glukozu oranı	%60	%60	%60
BOS proteini	60-100 mg/dL	50-80 mg/dL	15-45 mg/dL

LP işleminin yapılmasından önce sistemik antibiyotik kullanım öyküsü varlığı anamnezde sorgulanmalıdır. İşlem öncesi antibiyotik kullanımı varlığında BOS materyalinden gönderilen kültür çalışmasının sonucunda yalancı negatiflik görülebilmektedir. Bakteriyel etkenin tespitinin yapılması veya menenjit

olasılığının dışlanması amacıyla yapılan BOS değerlendirmelerinin bir kısmının, özellikle de kültürlerin sonuçlanması birkaç günü bulabilmektedir. Mevcut anamnez, fizik muayene ve birtakım laboratuvar parametrelerinin birlikte değerlendirilmesiyle birlikte Bakteriyel menenjit skorlaması (BMS) gibi farklı skorlamalar ve modeller ortaya konmuştur [75].

Bakteriyel menenjit için yüksek risk kriterleri:

- BOS'ta pozitif gram boyama
- BOS'ta mutlak nötrofil sayısı ≥ 1000 hücre/mm³
- BOS proteini ≥ 80 mg/dL
- Periferik kanda mutlak nötrofil sayısı ≥ 10000 hücre/mm³
- Başvuru anında ya da öncesinde konvülsiyon varlığı

BMS skorlamasının irdelendiği birçok klinik araştırmada BMS skorlamasının yüksek diagnostik doğruluk oranı tespit edilmiştir [75].

2.5. Odağı Belli Olmayan Ateşli Çocuğa Yaklaşım

Ateş yüksekliği şikayetiyle polikliniklere ya da acil servise başvurmuş olan çocukların, özellikle de infantların değerlendirilmesinde ilk adım hastalardan ayrıntılı ve doğru bir anamnez alınmasıdır. Daha sonrasında da hastanın hızlı, ayrıntılı ve ateş odağının saptanmasına yönelik fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle infantlarda tüm bu bilgiler ve değerlendirmeler ışığında okült bakteriyemi ve CBE riski belirlenmelidir. Hastalar sıklıkla bu açıdan düşük ve yüksek riskli olarak kategorize edilmektedir [77]. Gizli bakteriyemi için risk faktörleri Tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 6. Okült bakteriyemi açısından risk faktörleri [77]

Klinik Özellik	Yüksek Risk	Düşük Risk
Yaş	≤ 3 ay	>3 ay
Aşılanma Durumu	Tamamlanmamış	Tamamlanmış
Ateş Derecesi	≥ 40 °C	≤ 39.4 °C
Lökosit Sayısı	≥ 15000/mm ³	< 15000/mm ³
Periferik Yayma	Polimorfonükleer lökositlerin toksik granülasyonu ya da vakuolizasyonu	
Altta Yatan Kronik Hastalık	Orak hücreli anemi, immün yetmezlik, malnütrisyon	
Bakteriyel Hastalığı Olan Kişiyle Temas Öyküsü	<i>N. meningitidis</i> veya <i>H. influenzae</i> ile temas	
Klinik Görünüm	Toksik görünüm, huzursuz, beslenme sorunu, etrafa olan ilgide azalma	İyi genel durum, normal beslenme, etrafa karşı iyi ilgi

2.5.1. Ateşli çocuk polikliniğe getirildiğinde

İlk olarak 1982’de McCarthy ve arkadaşları tarafından iki yaş altındaki ateş yüksekliği olan çocukların değerlendirilmesi adına Yale Gözlem Ölçeği (YGÖ) geliştirilmiştir. YGÖ’de hastalar altı temel davranışsal ve görünümsel özelliğe göre değerlendirilirler; bunlar ağlamanın vasfı, ebeveynler tarafından kucağa alınmaya hastanın verdiği tepki, uyku-uyanıklık durumundaki değişkenlik, cilt rengi, hidrasyon durumu ve sosyal bir uyarana verilen yanıt şeklindedir (Tablo 7) [7].

YGÖ’ye ilişkin yapılmış olan klinik çalışmaların birçoğu aslında düşük risk grubunda olan hastalarda okült bakteriyemi görülme oranını ortaya koymayı hedeflemiştir [78]. YGÖ, odağı belli olmayan ateş yüksekliği ile sağlık kuruluşu başvurusu yapmış olan infantların değerlendirilmesi adına kompleks olmayan, basit kullanıma sahip, kolay akılda kalan ve kost efektif bir ölçektir. Normal bir YGÖ skoru (<10) bakteriyeminin dışlanmasıyla çoğunlukla başarılıdır [78], fakat postnatal 8 haftadan daha küçük olan bir infantta bakteriyel bir hastalığın tespitinde

faydasızdır [8]. Buna ek olarak 10'dan yüksek bir YGÖ skoru da bakteriyemi açısından spesifik değildir [78].

Tablo 7. Yale gözlem ölçeği [7]

	Puan		
	1	2	3
Ağlamanın vasfı	Normal tonda ağlama, mutluluk hali, ağlamama	Sızlanma, iç çekerek ağlama	Zayıf ağlama, inler tarzda ağlama, yüksek frekansta ağlama
Ebeveynlere tepki	Kısa süreli ağlayıp susma, mutlu olup ağlamama	Aralıklı ağlama	Sürekli ağlama, tepkisizlik
Uyanıklık durumunda değişiklik	Uyanık kalma, uyuyorsa uyaran ile hemen uyanma	Uyanıksa kısa sürede gözlerin kapanması, uzun süre uyaran sonrasında uyanma	Uyaran sonrasında hemen yeniden uykuya dalma, uyandırılmama
Cilt rengi	Pembe	Soluk ekstremiteler, akrosiyanoz	Tüm vücutta solukluk, siyanoz, benekli ya da kül rengi görünümde olma
Hidrasyon durumu	Deri ve gözlerin normal olup muköz membranların ıslak olması	Deri ve gözlerin normal olup muköz membranların hafif kuru olması	Derinin hamur gibi olup muköz membranların kuru olması, gözlerin çökük olması
Sosyal uyarana yanıt	Gülme, 2 aydan küçük olan infantların uyanık durumda olması	Kısa süreli gülümseme	Gülümsemenin olmaması, donuk bakma, uyandırılmama

2.5.2. Ateşli yenidoğanlar (<28 gün)

Yenidoğan döneminde görülen enfeksiyonlar açısından iyi tanımlanmış olan risk faktörleri annede ateş yüksekliği olması, prematürite durumu, letarjik olma, nöbet geçirme ve döküntü varlığıdır. Yenidoğan yaş grubunda en önemli fizik muayene ve vital bulgular arasında anormal vücut sıcaklığı (hem hipotermi hem de

ateş yüksekliği varlığı), uykuya meyil, solunum sıkıntısı varlığı ve döküntü yer almaktadır [79].

Ateş yüksekliği bulunan yenidoğanlarda CBE'nin ekarte edilmesi adına anamnez ve fizik muayene bulguları tek başlarına yeterli değildir [67, 80]. Yenidoğanlarda viral hastalık varlığı açısından yol gösterici olan belirteçlerin mevcut olması, bütüncül ve ayrıntılı olarak hastanın değerlendirilmesi gereksinimini tamamen ortadan kaldırmaz. Kanıtlanmış respiratuvar sinsityal virüs (RSV) enfeksiyonları büyük çocuklarda sıklıkla CBE ile birlikte değilken RSV ile enfekte olmuş yenidoğanlarda ise CBE riski daha fazladır [79]. Yenidoğan yaş grubunda CBE değerlendirilmesi için kullanılan kılavuzlar CBE olasılığını tam olarak ekarte edemediğinden ötürü bu yaş grubunda hemogram, kan kültürü, tam idrar tetkiki, idrar kültürü, BOS değerlendirmesi gibi tetkiklerin yapılmasını, hastaların septik taramaya tabi tutulmasını ve tüm kültür sonuçları çıkana dek bu hastaların hospitalize edilmesini önermektedirler [67, 80]. Torba ile alınmış olan idrar numunelerinin kontaminasyon riski yüksek olduğundan ötürü idrar numunesinin idrar sondası ile alınması önerilmektedir [81, 82].

Tüm bu tetkiklere ek olarak solunum bulgularının varlığında akciğer grafisi çekilmesi, ishal varlığında ise gaita tetkiklerinin çalışılması önerilir [83]. Bazı klinik çalışmalarda ise yenidoğanlarda HSV enfeksiyonu sıklığının daha yüksek olmasından dolayı transaminaz tetkiklerinin de çalışılması gerektiğini belirtmişlerdir [84, 85]. Bunlara ek olarak trombositopeni varlığı ve transaminazlar dışındaki karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik de HSV enfeksiyonunda daha sık görülmektedir [86].

CBE ihtimalinin yüksekliği de düşünüldüğü zaman yenidoğan bebeklerde ampirik antibiyotik olarak ampisilin ve sefotaksim önerilir. Ampisilin 200-300 mg/kg/gün şeklinde, intravenöz (IV) yoldan, hastanın yaşı yedi gün veya daha küçük ise üç dozda, bebek yedi günden büyük ise dört dozda verilir. Sefotaksim ise bebeğin yaşından bağımsız olacak şekilde 150 mg/kg/gün IV yoldan ve üç doza bölünmüş şekilde verilir. Bu popülasyonda seftriakson hiperbilirubinemi ve kernikterus risklerinde yarattığı artıştan dolayı tercih edilmemektedir. BOS

numunesinden yapılan gram boyamada gram pozitif kok varlığında ya da hastada artmış *S. aureus* riski mevcutsa ampisilinden ziyade vankomisin tercih edilebilir.

Ampirik tedavide asiklovir bu yaş grubunda rutin olarak kullanılmamaktadır [87]. Daha öncesinde de belirtildiği üzere hasta görünümde olan, konvülsiyon öyküsü bulunan, cilt lezyonları mevcut, transaminaz düzeylerinde artış izlenen, BOS tetkiklerinde lökosit sayısı yaşa (haftaya) göre referans aralığının üzerinde olup gram boyamada bakteri tespit edilemeyen hastalarda asiklovir tercih edilmelidir. Bu hastalarda BOS polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR) HSV negatifliği görülene dek asiklovir 1500 mg/m²/gün, IV yoldan ve üç bölünmüş dozda uygulanmalıdır [88].

2.5.3. Odağı belli olmayan ateşli 1-3 ay arası infantlar

Ateş yüksekliği olan bu yaş grubundaki infantları CBE yönünden risk grubuna göre kategorize edebilmek adına birtakım kriterler ortaya konmuştur. Düşük risk durumunu belirlemede en sık başvuru kriterler arasında yer alan Rochester kriterleri, Boston kriterleri ve Philadelphia kriterlerinde birtakım farklılıklar olsa da bazı ortak noktalar da içermektedir (Tablo 8);

- Bebekler iyi görünümüne sahip olmalı
- Yapılan ayrıntılı fizik muayenede enfeksiyon/ateş kaynağı saptanmamalı
- Periferik kanda bulunan lökosit sayısı belirli bir aralıkta bulunmalı
- İdrar kültürü sonucuyla kanıtlanmış üriner sistem enfeksiyonu olmaksızın idrar tetkiklerinde (idrar çubuğu, tam idrar analizi, direkt bakıda 40'lık büyütme) lökosit yüksekliği olmamalı

Risk grubunun tanımlanmasına göre klinik yaklaşım pratikte farklılık göstermektedir. Düşük risk grubunda olarak değerlendirilen infantlar sıklıkla evde izlem önerisiyle gönderilirken yüksek risk grubunda yer alan infantlar ise çoğunlukla hospitalize edilerek parenteral antibiyoterapi altında izlenirler [89]. Bu bağlamda kullanılmakta olan kriterlerin tümünün de yapılmış olan çalışmalarla CBE açısından düşük riskli infantların saptanmasında etkili oldukları yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır [90, 91].

Rochester kriterleri yaşı grubu olarak postnatal 60 günden daha küçük infantları değerlendirmektedir. Düşük risk kriterlerine sahip olan infantlar iyi görünüme sahip olmalı, bilinen bir hastalığa sahip olmamalı ve bu hastalarda fokal enfeksiyon odağı bulunmamalıdır.

Tüm bunlara ilaveten;

- Periferik kanda lökosit sayısı (WBC) 5000-15000/mm³ aralığında bulunmalı,
- Absolü nötrofil sayısı (ANS) 1500/mm³'den küçük olmalı,
- Santrifüj işlemine tabi tutulmuş idrar numunesinde 40x'lik büyütmede her alanda mm³'de 10'dan daha az lökosit bulunmalı,
- İshal varlığında ise gaita mikroskopisinde 40x'lik büyütmede her alanda mm³'de 5'ten daha az lökosit bulunmalıdır [92, 93].

Boston ve Philadelphia kriterlerine nazaran Rochester kriterlerindeki en büyük farklılık, lomber ponksiyon yapılmasının Rochester kriterleri açısından gerekli olmamasıdır [89]. Rochester kriterlerinin ortaya konduğu orijinal araştırma baz alındığında bu kriterlerin %98.9'luk bir negatif prediktif değere sahip olduğu saptanmıştır [94]. Yüksek risk grubundaki infantların hospitalize edilerek ampirik antibiyoterapiye başlanması, düşük risk grubundaki infantların ise 24 saat geçtikten sonra ikinci bir kontrol ile takip edilmesi gerektiği belirtilmektedir [92].

Boston kriterleri ise 38 °C ve üzeri ateş yüksekliği şikayetiyle acil servis başvurusu yapan 1-3 ay aralığındaki infantlara yönelik olarak tasarlanmıştır. Bu kriterlerde de Rochester kriterlerine benzer olarak iyi görünümde olup fokal enfeksiyon odağı bulunmayan hastalar irdelenir.

Tüm bunlara ilaveten;

- Periferik kandaki lökosit sayısı 20000/mm³'nin altında olmalı,
- BOS'ta saptanan lökosit sayısı mm³'de 10'dan daha az olmalı,

- İdrar numunesinin mikroskopik değerlendirmesinde lökosit sayısı mm^3 'de 10'dan daha az olmalı veya idrar çubuğu ile yapılan değerlendirmede lökosit esterase negatifliğinin saptanması,

- Akciğer grafisi çekilmiş olan infantlarda infiltrasyon varlığının bulunmaması gerekmektedir.

Boston kriterlerinin ortaya konduğu orijinal klinik araştırmada düşük riskli olarak değerlendirilmiş olan hastaların %5.4'ünün izleminde CBE tespit edilmiştir [95].

Philadelphia kriterleri ise 29-56 günlük yaş aralığında olup ateşi 38.2°C veya daha üzerinde olan hastaların CBE riskini saptamaya yöneliktir.

Bu kriterlerde ise hastanın düşük riskli olarak değerlendirilebilmesi için;

- Genel durumunun iyi olması,
- Periferik kandaki lökosit sayısının mm^3 'de 15000'den daha az olması,
- Periferik yayma değerlendirmesinde band/nötrofil oranının 0.2'nin altında olması,

- İdrarın mikroskopik değerlendirmesinde santrifüj işlemine tabi tutulmuş idrar numunesinde 40x'lik büyütmede her alanda mm^3 'de 10'dan daha az lökosit bulunması ya da bakteriürinin olmaması,

- BOS değerlendirmesinde direkt bakıda 8'den daha az lökosit saptanması ve gram boyamada mikroorganizma olmaması,

- Akciğer grafisinde infiltrasyonun var olmaması

- Gaita mikroskopisinde eritrosit veya lökosit bulunmaması gerekmektedir.

Philadelphia kriterlerinin ortaya konduğu orijinal klinik araştırmada hastaların %8.7'sinde CBE varlığı saptanmış ve tüm bu hastalar bu kriterler kullanılarak tespit edilmiştir [9]. Baker ve arkadaşlarının bu kriterleri kullanarak yaptığı bir diğer araştırmada ise hastaların %10'unda CBE saptanmış ve tüm bu hastalar Philadelphia kriterlerince yüksek risk grubu şeklinde değerlendirilmiştir. Yine aynı araştırmada düşük riskli olarak belirlenen hastaların hiçbirinde CBE

saptanmamıştır [96]. Diğer kriterlere benzer şekilde yüksek risk grubundaki hastalar hospitalize edilip ampirik antibiyoterapi altında izlenirken düşük risk grubundaki hastalar ise 24 saat sonra kontrol planlanarak antibiyoterapi olmaksızın takip edilmektedirler [9].

Tablo 8. Odağı olmayan ateşli 1-3 ay arası infantlarda düşük risk kriterleri

	Rochester Kriterleri	Boston Kriterleri	Philadelphia Kriterleri
Yaş Aralığı	<60 gün	28-89 gün	29-56 gün
Ateş derecesi	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	$\geq 38.2^{\circ}\text{C}$
Anamnez	Term, perinatal antibiyotik almamış, allta yatan hastalığı olmayan, annesinden uzun süre hastanede kalmamış	Son 48 saat içerisinde aşı uygulanmamış, son 48 saat içerisinde antibiyoterapi almamış, dehidrate olmayan	Tanımlanmamış
Fizik muayene	İyi görünümlü, fokal enfeksiyon bulgusu olmayan	İyi görünümlü, fokal enfeksiyon bulgusu olmayan	İyi görünümlü, normal muayene bulguları
Laboratuvar parametreleri	BOS tetkiki önerilmemekte, WBC 5000-15000/mm ³ aralığında olmalı, ANS>1500/mm ³ olmalı, TİT'te <10 WBC/hpf (high power field, 40x'lik büyütme) olmalı, dışkıda <5 WBC/hpf (endikasyon varsa)	BOS'ta <10/mm ³ lökosit bulunmalı, WBC <20000/mm ³ olmalı, TİT'te <10 WBC/hpf olmalı, eğer çekilmişse PAAC grafisinde infiltrasyon olmamalı	BOS'ta <8/mm ³ lökosit bulunmalı, WBC<15000/mm ³ , idrarda <10 WBC/hpf olmalı, idrar ve BOS gram boyamasında bakteri olmamalı, PAAC grafisinde infiltrasyon olmamalı, dışkıda eritrosit ve lökosit bulunmamalı (endikasyon varsa), periferik yaymada band/nötrofil oranı <0.2 olmalı
Düşük riskli infantların izlemi	Evde/ayaktan izlem, antibiyotiğe gerek yok, takip gerekli	Evde/ayaktan izlem, ampirik antibiyotik, takip gerekli	Evde/ayaktan izlem, ampirik antibiyotik, takip gerekli

Yüksek riskli infantların izlemi	Hastaneye yatış, ampirik antibiyotik	Hastaneye yatış, ampirik antibiyotik	Hastaneye yatış, ampirik antibiyotik
---	--	--	---

Postnatal 90 gün ve daha küçük olup ateş yüksekliği olan, iyi görünümdeki infantlarda CBE teşhisi konması için temel laboratuvar parametreleri hemogram, kan kültürü, idrar tetkiki ve idrar kültürüdür. Hemogram ve TİT hızlı sonuç veren tetkiklerdir, bu tetkikler Rochester kriterleri açısından hastanın risk durumunun saptanması adına yeterli miktarda veri sağlamaktadır [90].

LP yapılması Rochester kriterlerine göre tartışmalıdır. Boston ve Philadelphia kriterleri üç aydan küçük hastalarda BOS incelemesi yapılmasını önermekteyken Rochester kriterleri ise LP yapılmasını şart koşmamaktadır [89]. Postnatal üç aydan küçük olan ateşli infantlarda bakteriyel menenjit görülme oranı daha öncesinde yapılan çalışmalarda 1000 hastada 4.1'dir. Bu popülasyonda periferik kanda lökositöz ya da lökopeni olması bakteriyemi ve menenjit riskinde artışa yol açmaktadır. Ancak periferik kandaki lökosit sayısı bakteriyemi ve menenjit için spesifik değildir ve birçok nedenle artış gösterebilmektedir, bundan dolayı bu hastalar izlemde LP yapılması açısından değerlendirilmelidir [83, 97, 98].

Diyaresi mevcut olan ateşli infantlarda dışkı analizi yapılarak gaitada lökosit sayısı bakılmalı ve dışkı kültürü çalışılmalıdır [89].

2.5.3.1. Yaşı 1-3 ay arası ateşli infantlarda viral tetkikler

CBE'nin saptanması amacıyla yapılan tetkikler 90 gün ve daha küçük ateşli infantlar için hayati öneme sahiptir. Ancak bu yaş grubundaki ateşli infantlarda sıklıkla viral enfeksiyon mevcuttur. Viral enfeksiyonların saptanmasına yönelik yapılan tetkikler geliştikçe ve yaygınlaştıkça bu enfeksiyonların 1-3 ay arası popülasyondaki ateşli infantların tespit edilmesindeki rolü git gide artmaktadır. Son dönemde odağı belli olmayan ateşli hastalarda CBE saptanmasına yönelik yapılan pek çok araştırmada CBE'ye eşlik eden viral enfeksiyon varlığı değerlendirilmiştir. Bu araştırmalarda CBE'ye eşlik eden viral enfeksiyon saptanması durumunda CBE sıklığında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğu ortaya konmuştur [99].

Ateşli infantların araştırıldığı ve 1574 hastanın dahil edildiği başka bir araştırmada da influenza ile CBE birlikteliği araştırılmış ve influenza pozitifliği saptanan grupta CBE oranı belirgin olarak daha az saptanmıştır [100]. RSV-CBE birlikteliğinin araştırıldığı farklı çalışmalarda da benzer şekilde CBE oranı RSV ile enfekte olan infantlarda daha düşük bulunmuştur [79, 101]. Bronşiolit-CBE birlikteliğinin araştırıldığı başka bir çalışmada da CBE sıklığı bronşiolit tanısı konan popülasyonda daha düşük olarak saptanmıştır [102].

Özellikle Rochester kriterlerine bakılan birkaç çalışma analiz edildiğinde yüksek risk grubunda yer alan hastalarda viral enfeksiyon varlığında CBE sıklığının daha az olduğu ortaya konmuştur. Düşük risk grubunda ise bu çalışmalarda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [3, 92].

2.5.3.2. Odağı belli olmayan ateşli 1-3 ay arası infantlarda tedavi

Bu popülasyonda yer alan ve daha öncesinde belirtilmiş olan Rochester, Boston ve Philadelphia kriterleri açısından düşük riskli olan infantlar için hospitalizasyona çoğunlukla gerek yoktur [89]. Ancak bu çocuklar için tüm kılavuzlarda yakın zamanda yeniden klinik değerlendirme önerilmektedir [99].

Yatış düşünülmeyen düşük riskli bu grupta ampirik antibiyoterapi verilir verilmemesi hususunda tartışmalar ise güncelliğini korumaktadır [89]. Ateşli infant hastaneden ayrılmadan önce IV erişim varsa IV, yoksa intramüsküler (IM) seftriakson 50 mg/kg'dan tek doz uygulanabilir [36]. BOS'ta lökosit sayısının yaşa göre normalin üzerinde olduğu hastalarda BOS kültürü sonuçlanana dek hastaların hospitalize edilip IV antibiyoterapi verilmesi önerilmektedir [85].

Geliştirilmiş tüm bu skrolama sistemlerine ve kriterlere karşın CBE'nin bir kısmı yakalanmayabilmektedir [103, 104]. İyi görünümde olmayan ya da laboratuvar parametrelerinde anormal sonuçlar saptanan hospitalize edilmeli ve IV antibiyoterapi verilmelidir. Bu grupta ön plandaki antibiyoterapi tercihi seftriakson olup 50-100 mg/kg/gün olacak şekilde uygulanmalıdır. Buna ek olarak hastada *L.monocytogenes*, *Enterococcus* spp. veya gram pozitif kok enfeksiyonu şüpheleri de mevcutsa ampicilin ya da vankomisin düşünülmelidir [89]. Son dönemde yapılan araştırmalarda bu popülasyondaki düşük risk kriterlerini karşılayan infantların

hospitalize edilmeksizin oral ya da intramüsküler antibiyoterapi ile ayaktan izlenebileceğini ortaya koymuştur [105-108].

Bu antibiyoterapi önerilerine ek olarak Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) influenza mevsiminde iki yaştan küçük olup influenza açısından yüksek risk grubunda bulunan ve/veya komplikasyon gelişme olasılığı yüksek olan tüm hastalara antiviral tedavi verilmesini önermektedir. Önerilen antiviral olan oseltamivir bir yaştan altındaki hastalarda beş gün süreyle 2x3 mg/kg/doz şeklinde kullanılmalıdır. Klinik şüphe durumunda hızlı test alınıp sonuç beklenmeksizin bir an önce oseltamivir başlanmalıdır. Çünkü bu testlerin sensitivitesi düşüktür ve influenza varlığını ekarte ettirmemektedir [108].

2.5.4. Odağı belli olmayan ateşli 3-36 ay arası hastalar

Öncesinde sağlıklı ve iyi durumda olan, 3-36 aylık, nedeni belirlenemeyen ateşi bulunan bebekler ve küçük çocuklar, acil servise başvuran hastaların yaklaşık %6'sını teşkil etmektedir [30]. Nedeni belirlenemeyen ateşi olan 3-36 aylık bebek ve küçük çocuklarda, İYE gibi gizli enfeksiyon kaynaklarını araştırmak için ileri tetkikler genellikle ateşin 39 °C veya daha yüksek olduğu durumlarda yapılmaktadır [54]. *Haemophilus influenza* tip B ve *S. pneumoniae* aşılamaalarının rutin olarak uygulanmasının öncesinde 39 °C ve üzerinde ateşi olan kişilerde bakteriyemi riskinde artış olduğu tespit edilmiştir [30, 109]. Fakat bu iki aşının rutin olarak uygulanmaya başlamasının ardından 2015'te De Sukunya ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı bir araştırmada ise vücut sıcaklığının ulaştığı en yüksek seviye ile CBE arasında bir ilişki olmadığı, vücut sıcaklığının birçok faktörden etkilenebilmesinden dolayı da güvenilir bir veri olamayacağı ortaya konmuştur [110]. Tıbbi literatürde okült bakteriyemi ve üriner sistem enfeksiyonuna ilişkin birçok araştırmada, bu popülasyonda ateş yüksekliği için kritik sınır değerini 39 °C şeklinde belirlenmiştir [30, 38, 111, 112].

Bu popülasyonda iyi alınmış bir klinik öykü, vital bulguların değerlendirilmesi ve ayrıntılı fizik muayene büyük önem teşkil etmektedir. Aslında hastaların birçoğunda viral enfeksiyon mevcuttur. Bununla birlikte pek çok bakteriyel enfeksiyon yalnızca iyi alınmış bir klinik öykü ve fizik muayene ile saptanabilir [89]. İyi bir görünümün varlığı bakteriyemi varlığını tam anlamıyla

ekarte ettirmez [113]. Bununla birlikte toksik görünümde olan hastalarda CBE belirgin olarak daha sık görülmektedir [7]. Hızlı influenza testi ile bu popülasyonda ihtiyaç duyulan diagnostik tetkik gereksinimi belirgin olarak azalabilir. Aynı zamanda yalnızca iyi bir anamnez ve fizik muayeneyle de viral enfeksiyon tanısı konabilir [114]. İnfluenza A'ya ilişkin yapılan bir çalışmada 1-3 ay yaş grubundaki infantlarla benzer şekilde influenza A pozitifliği saptanan 3-36 ay arası hastalarda CBE daha az görülmektedir [115].

2.5.4.1. Odağı belli olmayan ateşli 3-36 ay arası hastalarda okült bakteriyemi

1973'te yapılan çok örneklemli ilk klinik araştırmalarda bu yaş grubundaki ateşli hastaların %4.4'ünde *S. pneumoniae* ve Hib'in neden olduğu bakteriyemi varlığı tespit edilmiştir [116]. Hib aşılmasının rutin aşı takvimlerine global ölçekte standart olarak girmesinin ardından Hib bir bakteriyemi sebebi olmaktan çıkmıştır [30, 38]. *S. pneumoniae* ise eradike edilmesi çok daha zor bir patojendir ve 3-36 ay arası ateşli hastalarda en sık gözlenen bakteriyemi sebebidir [116]. 2000 yılında KPA7 ve 2010 yılında KPA 13 aşıları uygulanmaya başlanmıştır. Özellikle KPA7'nin bu yaş grubunda pnömokok bakteriyemisini ciddi derecede azalttığı birçok araştırmada ortaya konmuştur [46, 117-119].

Bakteriyeminin en sık görülen ikinci sebebi ise *E. coli'dir* [116]. *E. coli* bakteriyemisi ilk 1 yaşta daha sık görülür, 3-6 ay grubunda ise daha da yaygındır. Çoğunlukla eşlik eden üriner sistem enfeksiyonu şeklinde kendini gösterir [116, 119, 120].

Okült bakteriyemiye araştıran klinik çalışmalarda *Salmonella* spp. okült bakteriyeminin %4-8'inden sorumludur. Özellikle 39 °C'den daha yüksek ateşi olan hastalardan alınan numunelerde *Salmonella* %0.1 oranında izole edilmiştir [30, 38, 111, 116].

N. meningitidis, bakteriyeminin sık görülen bir nedeni olmamakla birlikte meningokok bakteriyemisine morbidite ve mortalite sık eşlik etmektedir [121]. *N. meningitidis*'in sebep olduğu bakteriyemi için ateş yüksekliğine eşlik eden peteşiyel döküntü olması, temas öyküsü bulunması ve epidemik periyotları riski arttırmaktadır

[122-124]. Meningokoksemi riskini azaltmak adına dört valanlı ve konjuge polisakkarit aşılar yer almakla birlikte bu aşılar serogrup B'ye karşı koruyucu değildir. Epidemiyolojik veriler ülkeden ülkeye ve yıllar içerisinde değişse de serogrup B invaziv meningokok vakalarının yaklaşık olarak yarısından sorumludur [125].

Okült bakteriyeminin saptanmasında kan kültürü altın standarttır. Fakat kan kültürü ile ilgili iki majör problem, tetkikin sonuçlanmasının zaman alması ve kontaminasyon riskidir. Birçok klinik araştırmada bulaş oranının yüksek olduğu saptanmıştır [30, 38, 39, 42, 116, 126, 127].

Lökositoz varlığı da bakteriyemi sıklığı ile doğru orantılı olmakla birlikte tek başına bakteriyeminin saptanmasında yeterli değildir [116, 126, 128]. *Salmonella* spp. , *S. aureus* ve meningokoksemide lökositoz ile bakteriyemi arasında net bir ilişki ortaya konamamıştır [116].

Prokalsitoninin bu yaş grubundaki ateşli hastalarda CBE'nin tespit edilmesinde CRP ve lökosit göre daha sensitif olduğu ortaya konmuştur [62].

2.5.4.2. Odağı belli olmayan ateşli 3-36 ay arası hastalarda tedavi

Bu popülasyonda, 39.5 °C ve üzerinde ateş yüksekliği olup 1 doz KPA aşısı olmuş ya da hiç KPA aşısı yapılmamış hastalarda WBC 15000/mm³ üzerinde ise bu hastalardan öncelikle kan kültürü alınmalıdır. Daha sonrasında ise ampirik antibiyoterapi olarak seftriakson 50 mg/kg IM ya da IV yolla tek doz şeklinde uygulanmalı ve 24 saat sonrasında hasta yeniden değerlendirilmelidir [54, 129].

TİT alınmasının ardından üriner sistem enfeksiyonu lehine değerlendirilen hastaların antibiyoterapi gereksinimi vardır. Ampirik antibiyoterapi tercihi lokal faktörler ışığında belirlenmelidir. Üriner sistem enfeksiyonunun bu popülasyonda en sık nedeni *E. coli*'ye karşı da muhakkak etkin olmalıdır [82]. Buna ek olarak idrar kültüründe patojen bir bakteri üremesi saptanmışsa antibiyogram sonucuna göre gereklilik halinde antibiyoterapi değiştirilmeli, en az yedi gün olmak üzere etkene bağlı olarak 7-14 gün süre boyunca antibiyoterapi verilmelidir [82].

Pnömoni bu yaş grubunda genellikle viral etyolojiye bağlı olup antibiyoterapi gereksinimi bulunmamaktadır. Ancak bakteriyel pnömoniye ilişkin destekleyici anamnez ve fizik muayene bulguları ya da klinik şüphe mevcutsa, bu yaş grubunda en sık görülen bakteriyel pnömoni etkeni olan pnömokoklara karşı da etkin bir antibiyoterapi tercih edilmelidir. Amoksisilin ya da amoksisilin-klavulonat 90 mg/kg/gün'den iki bölünmüş dozda olacak şekilde kullanılması hafif-orta pnömonide ilk tercih olarak önerilmektedir [130, 131].

Tüm yaş gruplarında olduğu gibi bu grupta da influenzaya yönelik klinik şüphe ya da hızlı test ile kanıtlanmış influenza varlığı söz konusuysa tedaviye oseltamivir de eklenmelidir [89].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Verileri

Çalışmaya 01.01.2017 ile 31.05.2023 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı birimlerine ateş yüksekliği şikayetiyle başvuran ve başvuru anında 31-90 gün yaş aralığında bulunan hastalar dahil edilmiştir.

İyi görünümüne sahip olmayan, fokal enfeksiyon bulgusu bulunan, ateş yüksekliği dışında enfeksiyon odağı olabilecek herhangi bir şikayeti bulunan, tam kan sayımı için numune alınmamış olan tüm hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki gün cinsinden yaşları ve diğer demografik verileri kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların periferik kandaki lökosit sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, monosit sayısı, immatür granülosit sayısı ve yüzdesi, nötrofil/lenfosit oranı, monosit/lenfosit oranı, tam idrar tetkiki, dışkı mikroskobisi, kan gazındaki laktat düzeyi, C-reaktif protein, prokalsitonin, sedimentasyon, kan kültürü, idrar kültürü, gaita kültürü, BOS direkt bakısına ilişkin bilgiler, BOS mikroprotein düzeyi, BOS glukoz/periferik kandaki glukoz oranı, BOS kültürü, BOS viral tetkikleri, transtorasik ekokardiyografi bulguları, batın ultrasonografisi bulguları, solunum yollarından alınan PCR, hızlı influenza testi, COVID PCR tetkiklerine ilişkin bulgular değerlendirilmiştir.

Çalışma hastalarının verileri retrospektif olarak hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir.

Tüm hastalar Rochester kriterleri yönünden değerlendirilmiş, risk faktörlerine yönelik olarak değerlendirilmiş olan hastalar buna göre yüksek ve düşük riskli olarak kaydedilmiştir.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından açıklanan ilk COVID-19 vakasının tespit edildiği 11 Mart 2020 tarihinden önce ve sonra başvuran hastalar COVID-19 pandemisi öncesi dönem ve COVID-19 pandemisi sonrası dönem olarak iki ana gruba ayrılmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

Mevcut araştırmaya 248 olgunun verisi dahil edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 paket programı ve JAMOVİ 2.6.13 aracılığıyla gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik değişkenler için sıklığı gösteren frekans (n) ve yüzde (%) değerleri raporlanırken, sürekli değişkenler için ortalama, medyan (ortanca), $\pm$ standart sapma değerleri raporlanmıştır.

Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığının incelenmesi için Shapiro-wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılımın gözlenmediği durumlarda non-parametrik analizler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Ki-kare testi ve Fisher's Exact testi kullanılmıştır. Ki-kare testi sonuçlarına dayanarak farklılığa yol açan grupları belirlemek için Bonferroni-Dunn testi gerçekleştirilmiştir. 2 grup karşılaştırmalarında homojenlik varsayımını Levene testi ile karşılandığı ve normal dağılım sağlandığında T-testi; karşılanmadığında Mann-Whitney U testleri kullanılmıştır.

Analizlerde, kritik alfa değeri (p) 0.05'ten küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırmamıza 01.01.2017 ile 31.05.2023 tarihleri arasında ateş yüksekliği şikayetiyle başvuran ve klinik öyküsüyle fizik muayene bulgularında ateş yüksekliğine yönelik herhangi bir odak saptanamayan 248 olgunun verisi dahil edilmiştir. Hastaların 113 tanesi (%45.6) COVID-19 pandemisi sonrası (11 Mart 2020 ve sonrası) dönemde, 135 tanesi ise (%54.4) ise COVID-19 pandemisi öncesi dönemde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına bağlı birimlere ateş yüksekliği nedeniyle başvuruda bulunmuştur. Başvurudaki yaş ortalaması 58.96 ± 18.08 (min-max, 31-90) gün olarak izlenmiştir. COVID-19 pandemisi öncesi grubunda başvuru yaşı ortalaması $58,3 \pm 18,2$ (min-max, 31-90) gün olup, medyan yaş ise 56 gündür. COVID-19 pandemisi sonrası dönem grubunda ise başvuru yaşı ortalaması $59,7 \pm 18,0$ (min-max 31-90) gün olup, medyan yaş ise 57 gündür.

Tablo 9. Odağı belli olmayan ateşli 1-3 ay arası hastalara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Dönem		n	%	p
Cinsiyet	COVID öncesi	Kız	60	%44.4	0.804
		Erkek	75	%55.6	
	COVID sonrası	Kız	52	%46.0	
		Erkek	61	%54.0	
	Toplam	Kız	112	%45.2	
		Erkek	136	%54.8	
Altta yatan hastalık	COVID öncesi	Yok	124	%91.8	0.025
		Var	11	%8.2	
	COVID sonrası	Yok	111	%98.2	
		Var	2	%1.8	
	Toplam	Yok	235	%94.7	
		Var	13	%5.3	
İyi görünümde mi?	COVID öncesi	Evet	135	%100	1.000
		Hayır	0	%0.0	
	COVID sonrası	Evet	113	%100	
		Hayır	0	%0.0	
	Toplam	Evet	248	%100.0	
		Hayır	0	%0.0	

Fokal enfeksiyon bulgusu	COVID öncesi	Yok	135	%100	1.000
		Var	0	%0.0	
	COVID sonrası	Yok	113	%100	
		Var	0	%0.0	
	Toplam	Yok	248	%100.0	
		Var	0	%0.0	
		Ortalama	SD	Min-Max	p
Başvurudaki yaş (gün)	COVID öncesi	58.3	18.2	31-90	0.993
	COVID sonrası	59.7	18.0	31-90	
	Toplam	59.0	18.1	31-90	

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası grupları karşılaştırıldığında başvurudaki yaş, cinsiyet, iyi görünüm ve fokal enfeksiyon bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir [p değerleri sırasıyla 0.993, 0.804, 1.000, 1.000].

Altta yatan hastalığı olanlar COVID-19 pandemisi öncesinde başvuruların %8.2'sini oluştururken COVID-19 pandemisi sonrası dönemde ise %1.8'ini oluşturmaktadır. COVID-19 pandemisi öncesi dönemde 124 (%91.8) hastada altta yatan hastalık bulunmazken, 11 (%8.2) hastada altta yatan hastalık mevcuttur; COVID-19 pandemisi sonrası dönemde ise 111 (%98.2) hastada altta yatan hastalık bulunmazken, iki (%1,8) hastada mevcuttur. Odağı belli olmayan ateşli 1-3 ay arası hastalar arasında altta yatan hastalığı olanların ağırlığı, COVID-19 pandemisi öncesi dönemde istatistiksel anlamlı olarak daha fazladır (p = 0.025).

COVID-19 pandemisi öncesi dönemde hastaların 60'ı (%44.4) kız, 75'i (%55.6) erkek iken, COVID-19 pandemisi sonrası dönemde bu sayılar kızlar için 52 (%46.0), erkekler için 61 (%54.0) olarak belirtilmiştir; toplamda ise 112 (%45,2) hasta kız, 136 (%54,8) hasta erkektir.

Genel görünüm açısından her iki dönemde de tüm hastalar “iyi görünümde” olarak değerlendirilmiştir. Fokal enfeksiyon bulgusu açısından her iki dönemde de tüm hastalar “fokal enfeksiyon bulgusu yok” şeklinde değerlendirilmiştir. Bu iki kriter aynı zamanda dışlama kriteri olarak da kullanılmıştır.

Tablo 10. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemde ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılması

	COVID-19 Öncesi (n=135)	COVID-19 Sonrası (n=113)	Toplam (n=248)	p
CBE				
Yok	96 (%74.8)	86 (%79.6)	182 (%77.0)	0.368
Var	39 (%25.2)	27 (%20.4)	66 (%23.0)	

CBE: Ciddi bakteriyel enfeksiyon

Toplamda 66 (%23) olguda ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenmiştir. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası gruplar arasında ciddi bakteriyel enfeksiyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0.368$).

Tablo 11. Yaş gruplarına göre ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılması

Postnatal Yaş	CBE Yok (n=182)	CBE Var (n=66)	Toplam (n=248)	p
Yaş grubu				
31-60 gün	99 (%73.4)	36 (%26.6)	135 (%54.4)	0.993
61-90 gün	83 (%73.5)	30 (%26.5)	113 (%45.6)	

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

Odağı bilinmeyen ateşli 1-3 ay arası hastalar başvuru yaptıkları andaki postnatal günlerine göre iki gruba ayrılmıştır. 31-60 gün ve 61-90 günlük iki grupta yapılan analizde ciddi bakteriyel enfeksiyon görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p = 0.993$).

Tablo 12. Altta yatan hastalık, lökosit sayısı ve Rochester kriterlerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılması

	CBE Yok (n=182)	CBE Var (n=66)	Toplam (n=248)	p
Altta yatan hastalık				<0.001
Yok	180 (%76.9)	54 (%23.1)	234 (%94.8)	
Var	2 (%14.3)	12 (%85.7)	14 (%5.2)	
Lökosit sayısı (/mm³)				
5000-14999 arası	140 (%76.6)	43 (%23.4)	183 (%74.2)	
15000'den büyük	25 (%54.3)	21 (%45.7)	46 (%17.7)	0.005
5000'den küçük	17 (%89.4)	2 (%10.6)	19 (%8.1)	
Rochester kriterlerine göre değerlendirme				<0.001
Düşük riskli	104 (%86.0)	17 (%14.0)	121 (%47.6)	
Yüksek riskli	78 (%61.4)	49 (%38.6)	127 (%52.4)	

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

Altta yatan hastalığı olan bireylerde ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı (%85.7) altta yatan hastalığı bulunmayanlara kıyasla (%23.1) belirgin olarak daha yüksektir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanmış olan hastalar periferik kandaki lökosit sayısına göre Rochester kriterleri de göz önünde bulundurularak üç grup olarak sınıflandırılmıştır. Bu gruplar arasında 15000/mm³'den büyük lökosit sayısına sahip olan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0.005$). Lökosit sayısı 5000/mm³'ün altında ve 5000-14999/mm³ aralığında ise ciddi bakteriyel enfeksiyon görülme açısından anlamlı farklılaşmamıştır.

Tablo 13. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerin altta yatan hastalık, lökosit sayısı ve Rochester kriterlerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları yönünden karşılaştırılması

	COVID-19 öncesi			p	COVID-19 sonrası			p
	CBE Yok (n=96)	CBE Var (n=39)	Toplam (n=135)		CBE Yok (n=86)	CBE Var (n=27)	Toplam (n=113)	
Altta yatan hastalık				<0.001				0.293
Yok	95 (%76.6)	29 (%23.4)	124 (%91.9)		85 (%77.2)	25 (%22.8)	110 (%97.4)	
Var	1 (%9.0)	10 (%91.0)	11 (%8.1)		1 (%33.3)	2 (%66.7)	3 (%2.6)	
Lökosit sayısı				0.002				0.244
5000-14999 arası (/mm ³)	76 (%78.3)	21 (%21.7)	97 (%71.8)		65 (%74.7)	22 (%25.3)	87 (%76.9)	
15000'den büyük (/mm ³)	12 (%42.8)	16 (%57.2)	28 (%20.7)		13 (%72.2)	5 (%27.9)	18 (%15.9)	
5000'den küçük (/mm ³)	8 (%80.0)	2 (%20.0)	10 (%7.5)		8 (%100.0)	0 (%0.0)	8 (%7.2)	
Rochester kriterlerine göre değerlendirme				< 0.001				0.014
Düşük riskli	61 (%83.5)	12 (%16.5)	73 (%54.1)		40 (%88.8)	5 (%11.2)	45 (%39.8)	
Yüksek riskli	35 (%56.4)	27 (%43.8)	62 (%45.9)		46 (%67.6)	22 (%32.4)	68 (%60.2)	

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

Tablo 13'te bir önceki tabloda belirtilmiş olan altta yatan hastalık durumu, periferik kanda lökosit sayısı, Rochester kriterlerine göre risk durumu değişkenleri COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemler birbirleriyle karşılaştırılacak şekilde tekrarlanmıştır. Bulgulara göre COVID-19 pandemisi öncesi dönemde altta yatan hastalık ve ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme oranı sıklığı arasında yine aynı ilişki gözlenmiştir ($p < 0.001$). COVID-19 pandemisi sonrasında ise bu ilişki bulunamamıştır ($p = 0.293$). Aynı durum periferik kandaki lökosit sayısı gruplarında da gözlenmiştir. COVID-19 pandemisi öncesi dönemde lökosit sayısı 15000/mm³'ün üzerinde gözlenen hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon daha yaygındır ($p < 0.001$). COVID-19 pandemisi sonrası dönemde ise bu ilişki bulunamamıştır ($p = 0.244$). Rochester kriterlerine göre yüksek riskli hastalarda

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde ciddi bakteriyel enfeksiyon daha fazla sıklıkta gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla $p < 0.001$ ve $p = 0.014$).

Tablo 14. Rochester kriterlerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon

	Rochester Yüksek Risk	Rochester Düşük Risk	Toplam
CBE Var	49	17	66
CBE Yok	78	104	182
Toplam	127	121	248

Karar istatistiği	Değer	95% Güven aralığı	
		Alt eşik	Üst eşik
Görünür prevalans	%23.0	%17.9	%28.7
Gerçek prevalans	%52.4	%46.0	%58.8
Test duyarlılığı	%33.8	%25.8	%42.7
Test özgüllüğü	%89.0	%81.9	%94.0
Tanısal doğruluk	%60.1	%53.7	%66.2
Pozitif prediktif değer	%77.2	%64.2	%87.3
Negatif prediktif değer	%55.0	%47.6	%62.2
Yanlış pozitif oranı	%11.0	%6.0	%18.1
Yanlış negatif oranı	%66.2	%57.3	%74.2
Yanlış keşif oranı	%22.8	%12.7	%35.8
Yanlış atlama oranı	%45.0	%37.8	%52.4

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

Rochester kriterlerine göre düşük riskli hastalarda beklendiği üzere ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı anlamlı bir şekilde az iken, yüksek riskli hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı anlamlı olarak fazladır ($p < 0.001$). Rochester kriterlerinin duyarlılığı düşük (%33.8), ancak özgüllüğü oldukça yüksektir (%89.0). Bu, testin ciddi bakteriyel enfeksiyonu olmayanları doğru bir şekilde tanımlamada etkili olduğunu, ancak ciddi bakteriyel enfeksiyonu olanları yakalamada sınırlı kaldığını göstermektedir. Pozitif prediktif değer (%77.2) yüksek olup, pozitif test sonuçlarının büyük bir kısmının doğru olduğunu göstermektedir. Ancak negatif prediktif değer (%55.0) daha düşüktür ve negatif test sonuçlarının güvenilirliği sınırlıdır.

Tablo 15. Risk faktörleri sayısına göre ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılması

	CBE Yok (n=50)	CBE Var (n=31)	Toplam (n=81)	p
Risk faktörleri sayısı				0.026
2	4 (%30.7)	9 (%69.3)	13 (%16.0)	
1	46 (%67.6)	22 (%32.4)	68 (%84.0)	

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

Hastaların preterm olması, altta yatan hastalık bulunması, WBC $<5000/\text{mm}^3$, WBC $>15000/\text{mm}^3$, ANS $<1500/\text{mm}^3$ olarak saptanması Rochester kriterlerine göre birer risk faktörü olup bu risk faktörlerinin sayısı incelenmiştir. Birden fazla risk faktörü barındıran ve yalnızca bir risk faktörü barındıran hastalar arasında ciddi bakteriyel enfeksiyon gözlenme sıklıkları karşılaştırılmış ve birden fazla risk faktörü barındıranlarda ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (OR: 0.213, p = 0.026).

Tablo 16. Ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile periferik kandaki lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları arasındaki ilişki

<i>Grup Betimleyici İstatistikleri</i>							
	CBE	n	Ortalama	SD	Medyan	p	Etki büyüklüğü
Lökosit sayısı ($/\text{mm}^3$)	Yok	182	10012	4467	8940	<0.001	0.298
	Var	66	13093	6175	11060		
Nötrofil sayısı ($/\text{mm}^3$)	Yok	182	3671	2489	3090	0.002	0.254
	Var	66	6245	5286	4060		
Lenfosit sayısı ($/\text{mm}^3$)	Yok	182	4549	2518	3940	0.061	0.135
	Var	66	4874	2147	4430		

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

Periferik kanda lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı değişkenlerinin ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan ve saptanmayan gruplar arasında karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

Periferik kandaki lökosit sayısı ortalaması ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.001$, $r = 0.298$). Benzer durum periferik kandaki nötrofil sayısı için de geçerlidir. Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanmamış hastalara göre periferik kandaki nötrofil sayısı ortalaması istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir ($p = 0.002$). Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalarda periferik kandaki lenfosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ($p = 0.061$).

Tablo 17. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemde ciddi bakteriyel enfeksiyon ile periferik kandaki lökosit, nötrofil ve lenfosit sayıları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

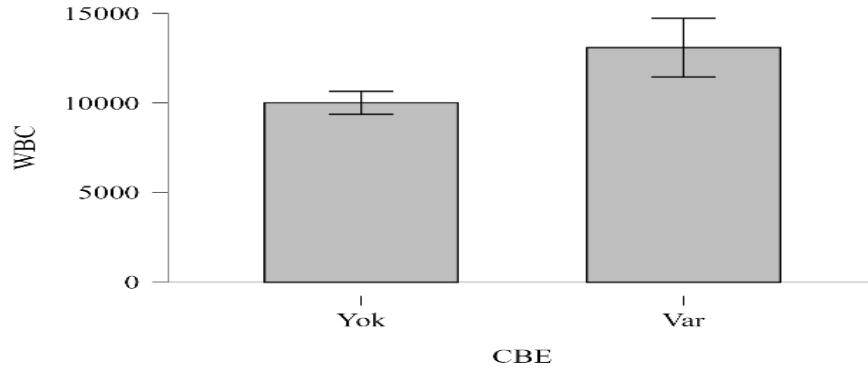
<i>COVID-19 pandemisi öncesi</i>	CBE	n	Ortalama	Medyan	SD	p	Etki büyüklüğü
Lökosit sayısı (/mm ³)	Yok	96	10029	8780	4389	<0.001	0.348
	Var	39	13824	11755	6633		
Nötrofil sayısı (/mm ³)	Yok	96	3816	3410	2367	0.011	0.262
	Var	39	6818	4100	5727		
Lenfosit sayısı (/mm ³)	Yok	96	4435	3860	2323	0.066	0.173
	Var	39	4845	4265	1938		
<i>COVID-19 pandemisi sonrası</i>	CBE	n	Ortalama	Medyan	SD		
Lökosit sayısı (/mm ³)	Yok	86	9993	9265	4578	0.034	0.247
	Var	27	12013	10710	5387		
Nötrofil sayısı (/mm ³)	Yok	86	3509	2690	2622	0.052	0.220
	Var	27	5398	4010	4547		
Lenfosit sayısı (/mm ³)	Yok	86	4677	4095	2729	0.259	0.087
	Var	27	4917	4750	2468		

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

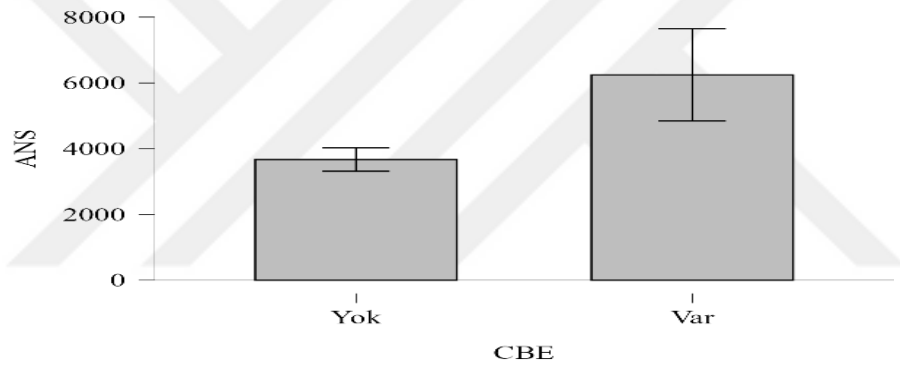
İlgili analizler COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemleri ayrıştılarak yeniden incelenmiş, pandemi öncesi dönemde periferik kandaki lökosit, nötrofil, lenfosit sayıları için benzer bulgular gözlenmiştir (p değerleri sırasıyla 0.001, 0.011 ve 0.066). Pandemi sonrası dönemde periferik kandaki lökosit sayısı ile CBE sıklığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlılığını korumaktadır ($p = 0.034$). Periferik kandaki nötrofil sayısı ile CBE sıklığı arasındaki ilişki ise marjinal anlamlılık düzeyine gerilemiştir ($p = 0.052$).

Bu bahsedilen veriler şekil 1, 2 ve 3'te belirtilmiştir.

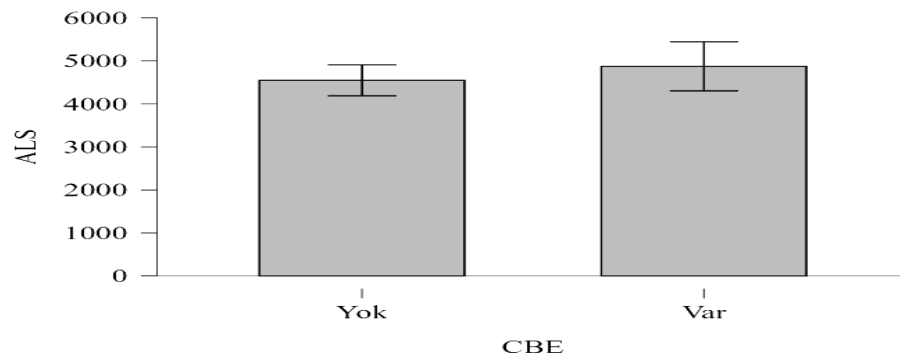
Şekil 1. Lökosit sayısının ciddi bakteriyel enfeksiyon ile olan ilişkisi



Şekil 2. Nötrofil sayısının ciddi bakteriyel enfeksiyon ile olan ilişkisi



Şekil 3. Lenfosit sayısının ciddi bakteriyel enfeksiyon ile olan ilişkisi



Tablo 18. Nötrofil/Lenfosit ve Monosit/Lenfosit oranı verilerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı

Grup betimleyici istatistikleri	CBE	N	Ortalama	Medyan	SD	p	Etki büyüklüğü
Nötrofil/Lenfosit	Yok	182	1.027	0.850	0.879	0.021	0.178
	Var	66	1.549	1.140	1.424		
Monosit/Lenfosit	Yok	182	0.356	0.300	0.275	0.924	0.125
	Var	66	0.296	0.250	0.177		

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLR) belirgin olarak daha yüksektir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.021$, etki büyüklüğü = 0.178). Nötrofil/lenfosit oranı ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanmayan grupta $1.027 + 0.87$ iken, ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan grupta $1.549 + 1.42$ olarak hesaplanmıştır. Monosit/lenfosit oranı ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma sıklığı arasında ise ilişki bulunmamaktadır ($p = 0.924$).

Tablo 19. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrasında nötrofil/lenfosit ve monosit/lenfosit oranı ile ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı arasındaki ilişki

COVID-19 pandemisi öncesi	CBE	n	Ortalama	Medyan	SD	p	Etki büyüklüğü
Nötrofil/Lenfosit oranı	Yok	101	1.112	0.940	1.024	0.006	0.1776
	Var	34	1.549	1.140	1.389		
Monosit/Lenfosit oranı	Yok	101	0.311	0.260	0.307	0.780	0.0882
	Var	34	0.249	0.225	0.135		
COVID-19 pandemisi sonrası	CBE	n	Ortalama	Medyan	SD	p	Etki büyüklüğü
Nötrofil/Lenfosit oranı	Yok	90	0.932	0.810	0.675	0.111	0.1657
	Var	23	1.547	0.970	1.507		
Monosit/Lenfosit oranı	Yok	90	0.406	0.350	0.227	0.740	0.0865
	Var	23	0.366	0.340	0.208		

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

Veri seti COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönem olarak ayrıştırıldığında nötrofil/lenfosit değeri CBE varlığı açısından anlamlı farklılığını kaybetmemektedir (pandemi öncesi dönem hastaları için NLR’de $p = 0.006$, MLR’de $p = 0.780$; pandemi sonrası dönem hastaları için p değerleri sırasıyla 0.111, 0.740).

Tablo 20. Ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile CRP, sedimentasyon ve prokalsitonin arasındaki ilişki

<i>Grup betimleyici istatistikleri</i>	CBE	n	Ortalama	Medyan	SD	P	Etki büyüklüğü
CRP (mg/L)	Yok	182	11.952	2.620	30.20	<0.001	0.452
	Var	66	44.264	18.600	52.08		
Sedimentasyon (mm/saat)	Yok	16	11.188	2.000	17.66	0.118	0.323
	Var	6	20.167	16.000	20.90		
Prokalsitonin (µg/L)	Yok	147	0.936	0.140	0.527	<0.001	0.330
	Var	49	0.948	0.220	0.266		

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

CRP ve prokalsitonin değerleri, ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan bireylerde anlamlı şekilde daha yüksektir (p değerleri < 0.001). Sedimentasyon ile ciddi bakteriyel enfeksiyon arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p = 0.118).

Tablo 21. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile CRP, sedimentasyon ve prokalsitonin arasındaki ilişki

<i>COVID-19 pandemisi öncesi</i>	CBE	n	Ortalama	Medyan	SD	P	Etki büyüklüğü
CRP (mg/L)	Yok	100	11.789	2.620	30.20	<0.001	0.452
	Var	34	50.60	18.600	52.08		
Sedimentasyon (mm/saat)	Yok	6	13.833	2.000	17.66	0.062	0.323
	Var	2	40.00	16.000	20.90		
Prokalsitonin (µg/L)	Yok	72	0.672	0.140	0.527	<0.001	0.330
	Var	28	1.10	0.220	0.266		
<i>COVID-19 pandemisi sonrası</i>	CBE	n	Ortalama	Medyan	SD	P	Etki büyüklüğü
CRP (mg/L)	Yok	90	12.13	2.430	35.41	0.032	0.250
	Var	23	34.904	7.180	48.52		
Sedimentasyon (mm/saat)	Yok	10	9.60	2.000	16.53	0.407	0.100
	Var	4	10.250	5.000	12.82		
Prokalsitonin (µg/L)	Yok	75	1.19	0.140	8.64	0.176	0.134
	Var	21	0.746	0.150	1.39		

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon

COVID-19 öncesi dönemde CRP ve prokalsitonin değerleri CBE saptanan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksektir (p değerleri < 0.001). COVID-19 pandemisi sonrası dönemde ise yalnızca CRP için benzer bulguları gözlenmiştir (p = 0.032). Sedimentasyon ve prokalsitonin COVID-19 pandemisi sonrası dönemde ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı açısından anlamlı farklılık göstermemiştir (p değerleri sırasıyla 0.407 ve 0.176).

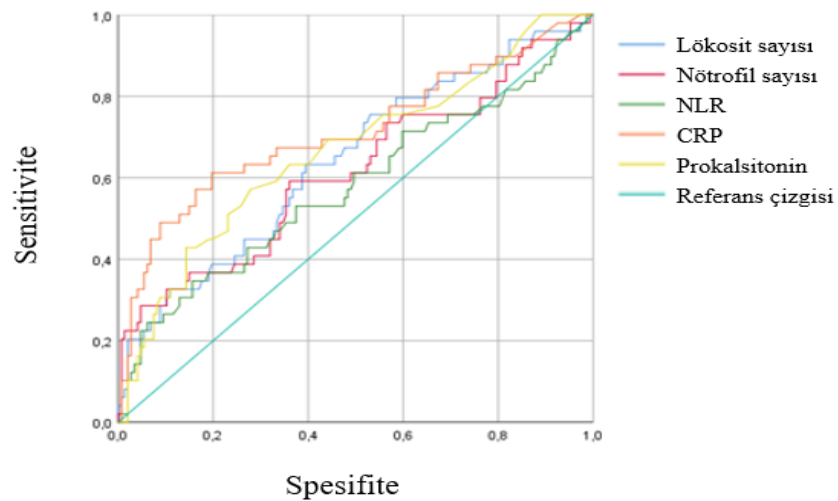
Tablo 22. Kan gazlarındaki laktat, periferik kandaki immatür granülosit sayısı ve yüzdesi ile ciddi bakteriyel enfeksiyon arasındaki ilişki

Grup betimleyici istatistikleri	CBE	n	Ortalama	Medyan	SD	p	Etki büyüklüğü
KG'deki laktat (mmol/L)	Yok	136	2,262	2,11	0.917	0.254	0.0704
	Var	38	2,377	2,415	1.040		
IG sayısı (x10 ³ /µl)	Yok	96	0.0552	0.0300	0.0891	0.330	0.0582
	Var	24	0.0963	0.0350	0.238		
%IG	Yok	96	0.4979	0.4000	0.5413	0.752	-0.0885
	Var	24	0.4000	0.3000	0.255		

KG: kan gazları, CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon, IG: immatür granülosit, %IG: immatür granülosit yüzdesi

Kan gazlarındaki laktat düzeyi (mmol/L), immatür granülosit (IG) sayısı (x10³/µl) ve IG yüzdesi ile ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (p değerleri sırasıyla 0.254, 0.330 ve 0.752).

Şekil 4. Ciddi bakteriyel enfeksiyon ile ilişkili olduğu saptanan parametrelere ilişkin ROC eğrisi



ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) değerleri, değişkenlerin CBE varlığını ayırt etme performansını göstermektedir.

Periferik kandaki lökosit sayısı için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.643 olarak bulunmuştur (%95 GA [0.552, 0.735], $p = 0.003$). Bu değişken için en iyi kesme noktası ise 10335/mm³ olarak saptanmıştır (duyarlılık = 0.633, özgüllük = 0.605).

Periferik kandaki nötrofil sayısı için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.614 olarak hesaplanmıştır (%95 GA [0.516, 0.713], $p = 0.017$). Bu değişken için en iyi kesme noktası, 8840/mm³ olarak bulunmuştur (duyarlılık = 0.286, özgüllük = 0.238).

NLR için ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.578 olarak bulunmuştur (%95 GA [0.478, 0.678], $p = 0.102$). Bu sonuç, NLR parametresinin CBE'yi ayırt etme gücünün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. NLR için en iyi kesme noktası 1.73 olarak bulunmuştur (duyarlılık = 0.33, özgüllük = 0.86).

CRP, CBE varlığını ayırtmada istatistiksel olarak anlamlı olup, AUC değeri 0.712 (%95 GA [0.618, 0.805], $p = 0.001$) olarak hesaplanmıştır. En iyi kesme noktası 13.69 mg/L olarak bulunmuştur (duyarlılık = 0.596, özgüllük = 0.821).

Prokalsitonin düzeyinin ROC eğrisi altında kalan alanı (AUC) 0.665 olarak hesaplanmıştır (%95 GA [0.574, 0.756], $p = 0.001$). Prokalsitonin için en iyi kesme noktası, 0.195 µg/L olarak bulunmuştur (duyarlılık = 0.571, özgüllük = 0.721).

Tablo 23. Periferik kandaki lökosit, nötrofil sayıları ile CRP, prokalsitonin ve NLR parametreleri için ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığını araştıran ROC eğrileri

	AUC	p	95% Güven Aralığı	
			Alt Eşik	Üst Eşik
Lökosit sayısı	0.643	0.003	0.552	0.735
Nötrofil sayısı	0.614	0.017	0.516	0.713
CRP	0.712	0.001	0.618	0.805
Nötrofil/lenfosit oranı	0.578	0.102	0.478	0.678
Prokalsitonin	0.665	0.001	0.574	0.756
NLR: nötrofil/lenfosit oranı				
AUC: area under curve (eğri altında kalan alan)				

ROC analizi sonuçlarına göre, CRP en yüksek ayırt edici güce sahiptir (AUC = 0.712), bunu sırasıyla prokalsitonin (AUC = 0.665), WBC (AUC = 0.643) ve ANS (AUC = 0.614) izlemektedir. NLR ise anlamlı bir ayırıştırma gücüne sahip değildir ($p > 0.05$). Tablo 24'te ROC analizine göre belirlenmiş olan kesme noktalarına göre periferik kanda lökosit, nötrofil sayısı ile nötrofil/lenfosit oranı, prokalsitonin ve CRP parametrelerinin tek başlarına CBE'yi saptamadaki tanı başarıları belirtilmiştir.

Tablo 24. Periferik kanda lökosit, nötrofil sayısı ile nötrofil/lenfosit oranı, prokalsitonin ve CRP parametrelerinin kesme değerlerine göre ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığını tespit etme tanı başarıları değerleri

	Lökosit sayısı	Nötrofil sayısı	NLR	Prokalsitonin	CRP
Görünür prevalans	%42.7	%9.7	%18.1	%48.8	%27.8
Gerçek prevalans	%23.0	%23.0	%23.0	%23.0	%23.0
Test duyarlılığı	%61.4	%28.1	%33.3	%63.2	%59.6
Test özgüllüğü	%62.8	%95.8	%86.4	%55.5	%81.7
Tanılama başarıları	%62.5	%80.2	%74.2	%57.3	%76.6
Pozitif prediktif değer	%33.0	%66.7	%42.2	%29.8	%49.3
Negatif prediktif değer	%84.5	%81.7	%81.3	%83.5	%87.2
Yanlış alarm oranı	%37.2	%4.2	%13.6	%44.5	%18.3
Yanlış negatif oranı	%38.6	%71.9	%66.7	%36.8	%40.4
Yanlış keşif oranı	%67.0	%33.3	%57.8	%70.2	%50.7
Yanlış ihmal oranı	%15.5	%18.3	%18.7	%16.5	%12.8

NLR: nötrofil/lenfosit oranı

Belirlenen eşik değerlere göre Rochester kriterleri açısından düşük riskli olmasına karşın CBE saptanan hastaların; WBC 2/17'sini (%11.7), ANS 0/17'sini (%0), NLR 1/17'sini (%5.8), CRP 6/17'sini (%35.2), prokalsitonin 2/13'ünü (%15.3) saptamıştır.

Belirlenen eşik değerlere göre Rochester kriterleri açısından yüksek riskli olmasına karşın CBE saptanmayan hastaların; WBC 49/78'ini (%62.8), ANS 71/78'ini (%91.0), NLR 73/78'ini (%93.5), CRP 68/76'sını (%89.4), procalcitonin 46/69'unu (%66.6) saptamıştır.

Tablo 25. Tam idrar tetkikiindeki lökosit sayısına göre ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığının değerlendirilmesi

	CBE Yok (n=160)	CBE Var (n=54)	Toplam(n=214)	p
				< 0.001
TİT'te < 10 lökosit	134 (%84.3)	25 (%15.7)	159 (%74.3)	
TİT ≥ 10 lökosit	26 (%47.3)	29 (%52.7)	55 (%25.7)	

CBE: ciddi bakteriyel enfeksiyon, TİT: tam idrar tetkiki

TİT'te 10 veya daha fazla lökosit saptanmış olan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir ($p < 0.001$). TİT alınmış olup 10 veya daha fazla lökosit tespit edilen hastaların %52.7'sinde (n=29) CBE saptanmışken TİT'te 10'dan az lökosit varlığında ise CBE hastaların %15.7'sinde (n=25) saptanmıştır.

Uygulanan Tetkikler

Araştırmada 248 hastaya uygulanan bazı laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak hastane arşiv dosyalarından incelenmiştir.

Gaita numunesi alınan bireylerin oranı %10.5 (n=26) iken, tam idrar tetkiki (TİT) %86.3 (n=214) ile en yüksek uygulanma oranına sahiptir. Kan gazı analizi (KG) %70.4 (n=174), kan kültürü %58.9 (n=146) ve idrar kültürü %77.8 (n=193) oranlarında gerçekleştirilmiştir. Lomber ponksiyon %8.9 (n=22), transtorasik ekokardiyografi (EKO) %4.8 (n=12) ve batin ultrasonografisi (USG) %15.3 (n=38) oranlarında uygulanmıştır.

LP uygulanma oranları, CBE varlığına göre Ki-kare testi ile karşılaştırılmış, anlamlı sonuç gözlenmemiştir ($p = 0.97$). CBE olmayan grupta 191 bireyin 174'üne (%91.1) lomber ponksiyon yapılmamışken, yalnızca 17'sine (%8.9) bu işlem uygulanmıştır. Benzer şekilde, CBE olan grupta 57 bireyin 52'sine (%91.2) lomber ponksiyon yapılmamış, beşine (%8.8) uygulanmıştır. Toplamda ise 248 bireyin 226'sında (%91.1) lomber ponksiyon yapılmamış, 22'sinde (%8.9) yapılmıştır. Bu

bulgular, lomber ponksiyonun hem CBE olan hem de olmayan gruplarda benzer oranlarda düşük sıklıkla uygulandığını göstermektedir.

Kan, İdrar ve BOS Kültürü Üreme Sonuçları

Tablo 26. Ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı ile kan, idrar ve BOS kültürü üreme sonuçlarının dağılımı

	CBE	
	Yok (n = 182)	Var (n = 66)
Kan kx'de üreme		
Yok	107	26 (%66.7)
Var		13 (%33.3)
Alınmamış	83	19
Kan kx'de üreyen etkenler		
<i>Koagülaz negatif Staphylococcus</i>		4 (%30.7)
<i>Enterobacter cloacae</i>		1 (%7.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>		1 (%7.7)
<i>Escherichia coli</i>		2 (%15)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		1 (%7.7)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>		3 (%23)
<i>Streptococcus pyogenes</i>		1 (%7.7)
İdrar kx'de üreme		
Yok	136	8 (%13.8)
Var		50 (%86.2)
Alınmamış	51	3
İdrar kx'de üreyen etkenler		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		17 (%34)
<i>Escherichia coli</i>		19 (%38)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2 (%4)
<i>Enterococcus faecalis</i>		1 (%2)
<i>Klebsiella oxytoca</i>		2 (%4)
<i>Enterobacter species</i>		3 (%6)
<i>Enterococcus faecium</i>		4 (%8)
<i>Morganella morganii</i>		1 (%2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>		1 (%2)
BOS kx'de üreme		
Yok	16	2 (40%)
Var		3 (60%)
Alınmamış	175	52
BOS kx'de üreyen etkenler		
HHV 6		1 (%33.3)
<i>Koagülaz negatif Staphylococcus</i>		1 (%33.3)
Difteroid basil		1 (%33.3)
kx: kültür		

Kan Kùltür Üreme Durumu

Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanmayan grupta 191 kişinin 107'sinde kan kùltüründe üreme saptanmamıştır. Öte yandan, CBE olan grupta 58 kişinin 26'sında (%66.7) üreme gözlenmezken, 13'ünde (%33.3) üreme tespit edilmiştir.

Kan kùltürü üreme etkenleri arasında CBE saptanan grupta en sık karşılaşılan organizmalar şunlardır: *Koagùlaz negatif Staphylococcus* (%30.7), *Acinetobacter Iwoffii* (%23), *Escherichia coli* (%15), *Enterobacter cloacae* (%7.7), *Staphylococcus aureus* (%7.7), *Streptococcus pneumoniae* (%7.7) ve *Streptococcus pyogenes* (%7.7).

İdrar Kùltür Üreme Durumu

Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan grupta idrar kùltüründe üreme oranı %86.2 (n=50) ile yüksek bulunmuş, CBE saptanmış olup idrar kùltüründe üreme gözlenmeyen bireylerin oranı ise %13.8 (n=8) olarak kaydedilmiştir.

İdrar kùltüründe en sık üreyen etkenler *Escherichia coli* (%38) ve *Klebsiella pneumoniae* (%34) olarak gözlenmiştir. Daha az sıklıkla *Enterococcus faecium* (%8), *Enterobacter species* (%6), *Pseudomonas aeruginosa* (%4), *Klebsiella oxytoca* (%4), *Enterococcus faecalis* (%2), *Morganella morganii* (%2) ve *Acinetobacter baumannii* (%2) üremesi tespit edilmiştir.

BOS Kùltür Üreme Durumu

Yalnızca üç hastada BOS kùltüründe üreme saptanmış olup bu hastalarda üreyen etkenler HHV 6 (%33.3), *Koagùlaz negatif Staphylococcus* (%33.3) ve Difteroid basil (%33.3) olarak bildirilmiştir.

Solunum ve COVID PCR Sonuçları

Tablo 27’de COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemler için solunum PCR ve COVID PCR sonuçları betimlenmektedir.

Tablo 27. Solunum PCR ve COVID-19 PCR sonuçları

COVID öncesi (n=135)	
Solunum PCR alınmış mı	
Hayır	84 (%62.2)
Evet	51 (%37.8)
Solunum PCR’da etken tespit edilmiş mi	
Hayır	18 (%35.3)
Var	33 (%64.7)
Solunum PCR’da saptanan viruslar	
Influenza A	13 (%40.6)
Influenza B	1 (%3.1)
Parainfluenza	2 (%6.2)
RSV	5 (%15.6)
Human Metapneumovirus	2 (%6.2)
Rhinovirus	3 (%9.4)
Adenovirus	6 (%18.8)
COVID dönemi (n=113)	
COVID-19 PCR alınmış mı	
Hayır	62 (%54.9)
Evet	51 (%45.1)
COVID-19 PCR sonucu	
Negatif	27 (%52.9)
Pozitif	24 (%47.1)

COVID-19 pandemisi öncesinde 135 bireyden %62,2’sine (84 kişi) solunum PCR testi yapılmamışken, %37,8’ine (n=51) bu test uygulanmıştır. Solunum PCR testi yapılan bireylerin %64,7’sinde (n=33) etken saptanırken, %35,3’ünde (18 kişi) etken tespit edilmemiştir. Etken saptanan vakalar arasında en yaygın patojen Influenza A (%40,6) olmuştur. Bunu Adenovirus (%18,8), RSV (%15.6), Rhinovirus (%9.4), Parainfluenza (%6.2), Human Metapneumovirus (%6.2) ve Influenza B (%3.1) izlemektedir.

COVID-19 pandemisi sonrası dönemde 113 hastanın %54,9'una (n=62) COVID-19 PCR testi uygulanmamış, %45,1'ine (n=51) ise test yapılmıştır. Test yapılan bireylerin %52,9'unda (n=27) negatif sonuç alınırken, %47,1'inde (n=24) pozitif sonuç elde edilmiştir.



5. TARTIŞMA

1-3 aylık infantlarda odağı belli olmayan ateş yüksekliği, pediatri pratiğinde sık karşılaşılan ancak yönetimi oldukça karmaşık olan bir klinik durumdur. Bu yaş grubunda bağışıklık sisteminin henüz yeterince olgunlaşmamış olması ve enfeksiyonların çoğu zaman nonspesifik semptomlarla seyretmesi, tanısal süreçleri önemli ölçüde zorlaştırmaktadır.

Ateş yüksekliği, çocuk acil servisleri ve polikliniklere yapılan başvuruların başlıca nedenlerinden biri olup, pediatri pratiğinde hem tanısal hem de terapötik kararları etkileyen kritik bir bulgu olarak değerlendirilir. Çalışmamız, bu zorlu süreçte klinik değerlendirme, laboratuvar bulguları ve tanısal algoritmaların rolünü inceleyerek literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır.

Odağı belli olmayan ateş, özellikle hayatın ilk aylarında ciddi bakteriyel enfeksiyonların erken tanısı ve yönetiminde ayrı bir öneme sahiptir. Mevcut rehberler, bu yaş grubundaki hastalarda detaylı klinik muayene ve laboratuvar değerlendirmesinin gerekliliğini vurgulasa da tanısal algoritmalar arasında henüz evrensel bir uzlaşma sağlanamamıştır. Bu durum, özellikle invaziv tanı yöntemlerinin kullanımına yönelik karar verme sürecini karmaşık hale getirmektedir.

Rochester kriterleri gibi tanısal araçlar, düşük risk grubundaki infantların ayaktan izlenmesini mümkün kılarken, yüksek risk grubunda yer alan hastaların hospitalizasyon ve ampirik antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyduğunu işaret etmektedir. Çalışmamız, bu kriterlerin etkinliğini ve klinik pratiğe uygulanabilirliğini pandemi sonrası dönemin koşullarıyla birlikte değerlendirmeyi hedeflemiştir.

COVID-19 pandemisi, birçok sağlık hizmeti alanında olduğu gibi pediatrik hasta yönetimini de derinden etkilemiştir. Pandeminin, enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ve klinik seyri üzerindeki etkileri halen araştırılmaya devam etmektedir. Bu bağlamda, çalışmamız COVID-19 pandemisinin 1-3 aylık infantlardaki CBE insidansı üzerindeki etkilerini ele alarak literatüre özgün bir katkı sunmayı

amaçlamıştır. Pandemi öncesi ve sonrası döneme ait verilerin karşılaştırılması, değişen mikrobiyolojik profillerin tanısal yaklaşımlara olan etkisini daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Elde edilen bulgular, özellikle pandemi sonrası dönemde tanısal algoritmaların yeniden değerlendirilmesi ve güncellenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Çalışmamız ayrıca, ateşli infantlarda kullanılan biyobelirteçlerin (WBC, ANS, CRP, prokalsitonin gibi) tanısal değerine dair kapsamlı bir analiz sunmaktadır. Literatürdeki mevcut çalışmalar, bu biyobelirteçlerin bazılarının tanısal değerine ilişkin çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak, özellikle immatür bağışıklık sistemine sahip olan 1-3 aylık infantlarda bu parametrelerin kombinasyon halinde değerlendirilmesi, tanısal doğruluğu artırma potansiyeline sahiptir. Bu doğrultuda, çalışmamız bu biyobelirteçlerin CBE tanısında sensitivite ve spesifitesini inceleyerek mevcut literatüre önemli katkılar sağlamaktadır.

COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemlerde ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığındaki değişimleri karşılaştırılmış; COVID-19 pandemisi süresince alınan hijyen önlemleri ve sosyal mesafenin enfeksiyon oranları üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Shmueli ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada COVID-19 sonrasında pediatrik popülasyondaki enfeksiyon oranının genel olarak azaldığı, ancak bakteriyel enfeksiyonların nispeten sabit kaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda CBE insidansında ve ateş yüksekliğiyle başvuran hastalarda CBE geçirme oranı açısından anlamlı bir fark yoktur. Çalışmamız bu çalışmanın bulgularıyla kısmen bu yönden farklılık göstermektedir [132]. Yine Mittal ve arkadaşlarının çalışmada ise COVID-19 pandemisinin ateşli bebeklerde CBE insidansında bir artışa yol açtığı belirtilmiştir, çalışmamızda ise CBE insidansında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bir azalma olduğu saptanmıştır [133]. Benenson-Weinberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bizim çalışmamızla benzer şekilde 90 günden küçük infantlarda COVID-19 pandemisinin ve enfeksiyonun CBE insidansını arttırmadığı ortaya konmuştur [134]. Burstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da total CBE sayısında artış olmadığı ama ateş yüksekliği ile başvuran 90 günden küçük infantlarda CBE saptanma oranının 3 kat artış gösterdiği saptanmıştır [135]. Bu konuda çelişkili çalışma sonuçları olmasının potansiyel iki nedeni COVID-19 pandemisindeki hijyen ve sosyal mesafe

önlemlerinin CBE sıklığında azalmaya neden olabileceği, fakat pandemi sürecinin immünitesi henüz tamamlanmamış bireyler üzerinde oluşturabileceği olumsuz etkinin CBE insidansında artışa neden olabileceğidir.

Çalışmamızda 31-90 gün arasındaki odağı bilinmeyen ateşli infantlar 31-60 gün ve 61-90 gün olmak üzere iki yaş grubuna ayrılıp CBE sıklığının bu iki yaş grubunda farklı olup olmadığı araştırılmış ve anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Byington ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 1-90 günlük ateşli infantlar temel olarak viral enfeksiyon olup olmamasına göre karşılaştırılsa da bu çalışmada yaş gruplarının analizi yapılmış ve 31-60 gün arası hastalar ile 61-90 gün arası hastalarda CBE sıklığının belirgin değişiklik göstermediği ortaya konmuştur [3]. Benzer şekilde Bonilla ve arkadaşları da 1-90 günlük ateşli infantları incelemiş olup bu çalışmada da 1-30 gün, 31-60 gün ve 61-90 günlük üç grupta CBE sıklığında belirgin bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur [136].

Altta yatan hastalığa sahip çocukların COVID-19 pandemisi öncesinde daha sık 1-3 aylıkken ateş yüksekliği ile başvurduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (%4.4'e karşılık %0.8, $p=0.025$). Bu farklılığın nedeni COVID-19 pandemisi ve hemen sonraki süreçte altta yatan hastalığa sahip olan bireylerin hastane başvurularındaki azalma ile ilişkili olabilir.

Gomez ve arkadaşları 90 günden küçük odağı olmayan ateşli hastaları çok merkezli olarak incelemiş olup bu çalışmada özellikle iyi görünümlü 90 günden küçük febril infantlarda lökopeninin bakteriyel enfeksiyon riskinin belirlenmesinde etkisiz olduğunu ortaya koymuşlardır [137].

Lacour ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada lökositoz tek başına CBE açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir, çalışmamızda ise lökositoz varlığı CBE insidansında istatistiksel açıdan anlamlı bir artışa yol açmaktadır. Yine bu çalışmada 1-90 günlük odağı belli olmayan ateşli infantların saptanması için idrar analizi, CRP ve prokalsitonin parametrelerini içeren bir risk skorlaması geliştirilmeye çalışılmıştır [138]. Bonsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak lökositoz varlığında CBE insidansında artış olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle lökositoz varlığında menenjit sıklığında bir artış görüldüğü ortaya konmuştur [97]. Liang ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada lökositoz CBE saptanması açısından tek başına anlamlı bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve bu çalışmada aynı zamanda nomogramlar ve akış şemaları oluşturularak hastaların algoritmik olarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir [139]. McGowan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da lökositoz varlığında CBE insidansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamışlardır. Ancak bu çalışmada bir yaşa kadar tüm ateşli infantlar değerlendirilmiştir. Yine bu çalışmada başvuru anındaki ateşin 39.4°C olması durumunda bakteriyeminin daha sık görüldüğü belirtilmektedir [140]. Çalışmamızda başvuru anındaki ateş ölçümü de değerlendirilmek istenmiş, ancak bu konudaki verilerin yetersizliği dolayısıyla çalışmaya dahil edilememiştir.

Çalışmamızda lökopeninin ($WBC < 5000/mm^3$) tek başına CBE'yi tespit etmede yetersiz olduğu ortaya konmuştur. 60 günden küçük ateşli infantların araştırıldığı Krack ve arkadaşlarının çalışmasında $WBC < 2500/mm^3$ olduğunda CBE insidansında artış olduğu gösterilmiştir [141].

Çalışmamızda ALS ile CBE insidansı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Literatürde ALS'yi CBE insidansı ile tek başına değerlendirilen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı arttıkça CBE insidansında artış olduğu görülmüştür. Hamiel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 7-90 günlük odağı belli olmayan ateşli infantlar incelenmiş, özellikle CRP ve ANS ile birlikte değerlendirildiğinde bu yaş grubunda CBE'nin saptanması için NLR'den yararlanılabileceği belirtilmiştir [142]. Chang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 90 günden küçük ateşli infantlarda CBE'nin saptanmasında en faydalı biyobelirtecini CRP olduğu, ancak NLR, ANS ve WBC'den de yararlanılabileceği ortaya konmuştur [143]. Bu veri COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemler arasında karşılaştırıldığında anlamlılığını yitirmektedir. Bu veriye ilişkin literatürde bu yaş grubunda bire bir olarak karşılaştırılabilecek ya da pandeminin bu parametre üzerine etkilerini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda monosit/lenfosit oranı ile CBE insidansı arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tüberküloz, malarya, RSV bronşioliti gibi birtakım enfektif hastalıklarda monosit/lenfosit oranına ilişkin veriler olsa da 1-3 ay arası ateşli infantlarda CBE insidansına ilişkin daha öncesinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde CRP yüksekliğinin diğer enfeksiyon biyobelirteçlerine göre CBE'yi saptamada tek başına daha başarılı olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Otuz beş yıllık bir süreçte 1400'den fazla çalışmanın incelendiği bir meta-analiz sonuçlarına bakıldığında CRP'nin CBE'yi saptamada WBC, ANS, prokalsitonin gibi belirteçlere göre daha hassas olduğu ortaya konmuştur [144]. Benzer şekilde Pratt ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada CRP'nin CBE'yi tespit etme gücünün WBC ve ANS'den daha üstün olduğu saptanmıştır [145]. Hamiel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 90 günden küçük ateşli infantlarda özellikle invaziv bakteriyel enfeksiyonların (İBE) saptanmasında tek başına en değerli biyobelirtecin CRP olduğu, özellikle de NLR ve ANS ile kombine olarak kullanıldığında CBE'yi saptamadaki etkinliğinin belirgin olarak artış gösterdiği saptanmıştır [142]. Zarkesh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin CBE'yi saptamada WBC ve ANS'ye göre prediktif gücünün daha yüksek olduğu, CRP'nin diğer biyobelirteçlere nazaran daha kolay erişilebilir ve kost-efektif olduğu belirtilmiştir [146]. Milcent ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CRP ve prokalsitoninin CBE'yi saptama konusunda birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı saptanmıştır [147]. Çalışmamızda ise COVID-19 pandemisi öncesi dönemde CRP ile prokalsitoninin CBE'yi saptama güçleri benzerken COVID-19 pandemisi sonrasında prokalsitoninin bu gücünü yitirdiği ortaya konmuştur.

Çalışmamızın altı yılı aşkın toplanan tüm verileri değerlendirildiğinde prokalsitoninin CBE ile ilişkisi ortaya konmuş; fakat COVID-19 pandemisi sonrasında bu ilişkinin ortadan kaybolduğu sonucuna varılmıştır. Literatürde prokalsitonin-CBE ilişkisi araştırıldığında bu konuda pek çok çalışma mevcuttur. Norman-Bruce ve arkadaşlarının yaptığı bir meta-analizde prokalsitonin ve CRP'nin İBE ve CBE'yi saptama güçleri karşılaştırıldığında prokalsitoninin İBE'yi saptamada daha üstün olduğu; CBE'yi saptamada ise birbirlerine karşı üstünlüklerinin bulunmadığı saptanmıştır [148]. Esposito ve arkadaşlarının

çalışmasında prokalsitonin ve CRP'nin CBE'yi saptamada birbirlerine karşı üstünlüklerinin olmadığı, fakat prokalsitoninin bakteriyel menenjit ve bakteriyemiye saptamada CRP'ye karşı üstün olduğu ortaya konmuştur [144]. Lacour ve arkadaşlarının çalışmasında da prokalsitoninin tek başına CBE'yi saptamada etkin olduğu gösterilmiştir [149]. Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve febril infantlarda biyobelirteçlerin araştırıldığı çalışmada ise prokalsitoninin tek başına CBE'yi saptamada yetersiz olduğu belirlenmiştir [150].

Çalışmamızda immatür granülosit (IG) sayısı ve yüzdesinin tek başına CBE'yi saptamada etkili olmadığı saptanmıştır. Literatürde Güngör ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IG yüzdesinin CBE'yi saptamada sensitivite ve spesifitesinin hemogram ile ilişkili diğer parametrelere göre daha etkin olduğu ortaya konmuştur. IG yüzdesi için eşik değeri bu çalışmada %0.35 olarak belirlenmiş ve bu değerin üzerinde IG yüzdesinin CBE'yi saptamada sensitivitesinin %75.4 ve spesifitesinin %76.6 olduğu belirtilmiştir [151].

Eritrosit sedimentasyon hızı ile CBE ilişkisi açısından COVID-19 pandemisi öncesi, sonrası ve tüm veriler ayrı ayrı analiz edildiğinde çalışmamızda anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bonilla ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde 90 günden küçük odağı belli olmayan ateşli infantlarda sedimentasyon yüksekliği ile CBE arasında ilişki olmadığı saptanmıştır [136]. Jacob ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli kohort çalışmasında da benzer sonuca varılmıştır [152]. Carmon ve arkadaşlarının 60 günden küçük olup yatırılan ateşli infantları değerlendirdiği çalışmada da sedimentasyon ile CBE ilişkisi ortaya konamamıştır [153].

Kan gazlarındaki laktat seviyesi ile CBE arasındaki ilişki çalışmamızda araştırılmış ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulguya ilişkin olarak çalışmamızın konusu olan hasta grubunda kıyaslanabilecek herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Özellikle en azından kan kültürü ve idrar kültürü alınmamış olan 90 günden küçük odağı belli olmayan ateşli infantlarda tam bir CBE taramasından söz edilememektedir. Bu nedenle çalışmamızdaki CBE oranlarında yalancı bir düşüklük saptanmış olabilir.

Literatürde 90 günden küçük çocuklara LP yapılma sıklığında azalmaya ilişkin Fuseda ve arkadaşlarının tüm Japonya’da 44910 hastayı dahil ettikleri çalışmada 1-3 ay arası yaş grubunda LP yapılma sıklığının yıllar içerisinde %54.5’ten %37.3’e gerilediği gösterilmiştir [154]. Çalışmamızda ise LP yapılma oranı %8.9’da kalmıştır. Bu oranın düşük kalmasında özellikle ülkemizde ebeveynlerin invaziv girişimlere olan ön yargıları ve bu girişimleri bütünüyle reddetmelerinin payı yadsınamaz. Thigpen ve arkadaşlarının çalışmasında bakteriyel menenjitin görülme sıklığının gün geçtikçe azaldığı ve bu durumda aşılama programlarının etkisinin göz ardı edilemeyeceği belirtilmiştir [155]. Grup B *Streptococcus* iki ayın altında en sık görülen menenjit etkeni iken iki aydan büyüklerde ise en sık görülen etken *S. pneumoniae* olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle 11-17 yaş aralığında *N. meningitidis* mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır [156, 157]. Çalışmamızda yalnızca üç adet BOS kültürü üremesi saptanmıştır. Bu nedenle verilerin yetersizliğinden dolayı istatistiksel açıdan anlamlı bir değerlendirme yapılamamıştır.

Çalışmamızda hastalardan en sık olarak idrar kültürü alınmıştır. İdrar kültürlerinin alındığı 194 hastadan 50’sinde (%25.7) üreme saptanmıştır. CBE olarak değerlendirilen hastaların %86.2’sinde idrar kültüründe üreme mevcuttur. Çalışmamızda idrar kültüründe en sık olarak *E. coli* (%38) ve *Klebsiella pneumoniae* (%34) saptanmıştır. Üriner sistem enfeksiyonu riskinde sünnetsiz olma durumunda sıklığın arttığı literatürde birçok araştırmayla kanıtlanmıştır [158-160]. Ancak çalışmamızda bu yönden değerlendirme, verilerin yetersizliğinden dolayı yapılamamıştır.

Bu bulgular literatür ile karşılaştırıldığında CBE saptanan hastalarda en sık olarak idrar kültüründe üreme saptandığı birçok çalışmada ortaya konmuştur. Brigadoi ve arkadaşlarının çalışmasında 90 günden küçük ateşli infantlarda CBE ve İBE sıklığı araştırılmış, en sık olarak İYE saptanmış ve en sık İYE etkeninin de *E. coli* olduğu ortaya konmuştur [161]. Casey ve arkadaşlarının 6-12 haftalık yaş grubunda olup son 72 saatte aşılanma öyküsü bulunan ateşli infantları değerlendirdiği çalışmada da CBE en sık olarak İYE ile prezente olmuştur [162]. Yaşı 90 günden küçük olan ateşli infantlarda COVID-19 enfeksiyonu ile bakteriyel koenfeksiyon durumunu araştıran Hernandez ve arkadaşlarının çalışmasında en sık

olarak İYE karşımıza çıkmaktadır [162]. Guernsey ve arkadaşlarının 60 günden küçük ateşli ve COVID (+) hastalarda bakteriyel koenfeksiyon durumunu araştırdığı çalışmada CBE kendini en sık olarak İYE ile göstermektedir [163]. Haji ve arkadaşlarının 3 aydan küçük ateşli infantları incelediği çalışmada CBE en sık İYE şeklinde karşımıza çıkmakta ve bunların yarısından fazlasında *E. coli* izole edilmiştir [164]. Watt ve arkadaşlarının 90 günden küçük çocukları incelediği araştırmasında benzer olarak en sık saptanan etken *E. coli*'dir [165]. Méndez-Espinola ve arkadaşlarının 90 günden küçük ateşli infantları araştırdığı çalışmada da hem kan hem de idrar kültüründe en sık *E. coli* üremiştir [166]. Bu çalışmalarda *E. coli* %51.2 ile %90 arasında saptanmıştır. Çalışmamızda ise *E. coli* literatürle benzer şekilde en sık görülen etken olmasına karşın %38'lik oran ile daha az sıklıktadır.

Çalışmamızda en sık görülen ikinci etken ise %36 ile *Klebsiella pneumoniae*'dir. Literatürde *K. pneumoniae* görülme oranları incelendiğinde ise farklı sonuçlar karşımıza çıkmaktadır. 0-18 yaş arası tüm pediatrik hastaların incelendiği Ünsal ve arkadaşlarının çalışmasında *K. pneumoniae*, *E. coli*'nin ardından %8.2 ile ikinci sıradadır [167]. Wu ve arkadaşlarının 0-36 ay arası yaş grubundaki çocuklarda yaptıkları çalışmada da %8.2 ile İYE nedenleri arasında ikinci sırada olarak saptanmıştır [168]. Shrestha ve arkadaşların yaptığı 0-14 yaş arası grubun incelendiği çalışmada ise İYE'de en sık görülen üçüncü etken olduğu belirtilmiştir [169]. *K. pneumoniae* 0-5 yaş arası grubun incelendiği Garout ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yine *E. coli*'nin ardından %19.6 ile İYE etkenleri arasında ikinci sıradadır [170]. Lo ve arkadaşlarının yaptığı ve 0-3 ay arası grubun incelendiği çalışmada da İYE'de *K. pneumoniae* saptanma oranı %18.5 bulunmuştur ve *E. coli*'nin ardından ikinci sıradadır [171]. Prematür doğum öyküsü bulunması CBE ve *K. pneumoniae* açısından bir risk faktörü olup çalışmamızda ise yalnızca 17 prematür hasta dahil edilebilmiştir, bu hastalar geç preterm grubunda olup hiçbirinin hospitalizasyon öyküsü bulunmamaktadır. Bu 17 hastanın ise yalnızca birinde *K. pneumoniae* üremesi saptanmıştır.

Çalışmamızda hastalardan kan kültürü alınma oranı %58.9'dur. Alınan kan kültürlerinde en sık olarak KNS üremesi (%30.7) saptanmıştır. Haji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 90 günden küçük infantlarda *S. aureus* (%61.5) en

sık izole edilen etkidir [164]. Doksan günden küçük ateşli infantların değerlendirildiği Shin ve arkadaşlarının çalışmasında ise en sık izole edilen etken Grup B *streptokoktur* (%54) [172].

COVID-19 pandemisi öncesi dönemde çalışmamıza dahil edilmiş olan hastaların %37,8'inden solunum PCR alınmıştır ve bu hastaların %35,3'ünde bir viral solunum yolu etkeni saptanmıştır. En sık etken Influenza A (%40.6) olup Adenovirus (%18.8), RSV (%15.6), Rhinovirus (%9.4), Parainfluenza (%6.2), Human metapneumovirus (%6.2) ve Influenza B (%3.1) izole edilen diğer etkenlerdir. Kurskaya ve arkadaşlarının 0-15 yaş grubu ateşli 1500 çocuğu incelediği çalışmada en sık saptanan etkenler sırasıyla RSV, Influenza ve Rhinovirus olarak bulunmuştur [173]. Palomino ve arkadaşlarının 0-12 ay yaş grubunu ele aldıkları çalışmada en sık saptanan etkenler ise sırasıyla Influenza, RSV ve Rhinovirus şeklindedir [174]. Akut solunum sıkıntısıyla başvuran 0-2 ay arası hastaların incelendiği Marcone ve arkadaşlarının çalışmasında ise RSV hastaların yarısından çoğunda saptanarak en sık görülen etkidir [175].

COVID-19 pandemisi sonrası dönemde ise hastaların %45,1'ine COVID-19 PCR testi uygulanmıştır. Test yapılan bireylerin %52,9'unda negatif sonuç alınırken, %47,1'inde pozitif sonuç elde edilmiştir. Literatürde COVID-19 varyantlarına ilişkin çalışmalar mevcut olmakla birlikte çalışmamızın yapıldığı merkezde varyant analizi yapılamamasından dolayı buna yönelik ileri araştırmalar yürütülememiştir.

Türkiye'de 19 merkezli ve 570 hastanın dahil edildiği, ön planda 0-3 ay arası hastalarda COVID-19 enfeksiyonunun semptomatolojisinin değerlendirildiği Üstündağ ve arkadaşlarının çalışmasında hastalarda en sık görülen semptomların ateş yüksekliği ve öksürük olduğu, altta yatan hastalığı olan hastaların yatış sürelerinin uzadığı, COVID-19 ile CBE birlikteliğinin %10 civarında olduğu ortaya konmuştur [176]. Diaz ve arkadaşlarının üç aydan küçük çocuklarda fizik muayene ve laboratuvar parametrelerinin (WBC, ANS, CRP ve prokalsitonin) İBE ve CBE'yi saptamadaki gücünü inceledikleri çalışmasında prokalsitonin hem CBE'yi hem de İBE'yi tek başına en iyi saptayabilen parametre olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada CBE ya da İBE saptanan hastaların çoğunda en azından bir laboratuvar

veya fizik muayene parametresinde anormallik olduğu belirtilmiştir [177]. Gajdos ve arkadaşlarının üç aydan küçük febril infantlarda risk faktörlerini incelediği çalışmasında erkek cinsiyet, $>38.5^{\circ}\text{C}$ olup 24 saatten uzun süren ateş varlığı, kötü genel durum, hemogramda nötrofil hakimiyeti, CRP'nin $>20\text{ mg/L}$ olması CBE açısından riski artıran faktörler olarak saptanmıştır [178]. Çalışmamızda ateş yüksekliğinin ne kadar süreyle devam ettiği ve en fazla kaç derece olarak ölçüldüğü verilerine hastaların çoğunda ulaşamadığı için bu parametre çalışmamızda değerlendirilememiştir.

Rochester kriterlerinde WBC için alt sınır olarak $5000/\text{mm}^3$, üst sınır olarak ise $15000/\text{mm}^3$ belirlenmiştir. Philadelphia kriterlerinde WBC için üst sınır $15000/\text{mm}^3$, Boston kriterlerinde ise $20000/\text{mm}^3$ şeklindedir. Çalışmamızda ise WBC için eşik değer $10335/\text{mm}^3$ olarak belirlenmiştir. Rochester kriterlerinde ANS'nin $1500/\text{mm}^3$ 'ten büyük olması kriteri mevcutken çalışmamızda ise eşik değer $8840/\text{mm}^3$ şeklindedir. En sık kullanılan üç risk değerlendirme sisteminde prokalsitonin, CRP, NLR parametreleri için eşik değer belirtilmemiştir. Çalışmamızda ise prokalsitonin için $0.195\text{ }\mu\text{g/L}$, CRP için 13.69 mg/L ve NLR için 1.73 eşik değerleri belirlenmiştir. Bu değerler ileride yapılacak çalışmalar ve geliştirilecek skorlama sistemleri için referans noktası olabilir. Bu eşik değerlerin CBE tespiti ve ekartasyonundaki etkinliklerinin doğrulanması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, çalışmamız hem literatürde eksik kalan noktaları ele almakta hem de 1-3 aylık ateşli infantların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerin etkinliğini yeniden sorgulama fırsatı sunmaktadır. Özellikle, pandeminin bu hasta grubundaki enfeksiyon profilleri üzerindeki etkileri ve tanısal süreçlere olan yansımaları, gelecekteki araştırmalara da ışık tutacak niteliktedir. Bu kapsamda, çalışmamızın bulgularının pediatri pratiğinde klinik karar verme süreçlerine rehberlik etmesi ve literatürdeki önemli boşlukları doldurması hedeflenmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hastanemiz çocuk acil servisi ile çocuk sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine ateş yüksekliği şikayetiyle başvuran 1-3 ay arası infantlarda altta yatan ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığını belirlemeyi, COVID-19 pandemisinin ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı üzerine olan etkilerini araştırmayı, mevcut skorlamalardan klinik pratikte en çok kullanılanlardan biri olan Rochester kriterlerinin ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığının belirlenmesindeki güvenilirliğini değerlendirmeyi ve COVID-19 pandemisinin immünitesi henüz tamamlanmamış olan bu grup üzerindeki etkilerini gözden geçirmeyi hedefledik.

Bu doğrultuda 01.01.2017 ile 31.05.2023 tarihleri arasında hastanemiz poliklinikleri ile çocuk acil servisine ateş yüksekliği ile başvuran 31-90 gün yaş aralığındaki hastaları inceledik. Çalışmamıza dahil edilen 248 hastanın hiçbirinde ateş yüksekliği dışında enfektif odak ile ilişkilendirilebilecek ek şikayeti olan, fokal enfeksiyon bulgusu olan, tam kan sayımı için numune alınmayan ya da iyi görünüme sahip olmayan tüm hastaları çalışma kapsamının dışında bıraktık.

Çalışmamızın sonuçları aşağıda listelenmiştir:

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların %45.2'si kız, %55.8'i ise erkekti.
2. Hastaların %5.2'sinde altta yatan hastalık mevcuttu.
3. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönem ayrı ayrı incelendiğinde hastaların başvuru günlerindeki yaşları açısından 31-60 günlük ile 61-90 günlük gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (58.3 ± 18.2 güne karşılık 59.8 ± 18.0 gün).
4. Altta yatan hastalığa sahip olan 1-3 ay arası hastaların COVID-19 pandemisi öncesinde daha sık bu yaş grubunda ateş yüksekliği ile başvurduğu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (%4.4'e karşılık %0.8, $p=0.025$).
5. Hastaların %23'ünde ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanmıştır ($n=66$). Ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı açısından COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde bulgular benzerdir.

6. Altta yatan hastalığı olan grupta ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı belirgin olarak daha yüksektir (%76.9'a karşılık %20, $p < 0.001$).
7. Periferik kandaki lökosit sayısı $15000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı belirgin olarak daha yüksektir ($p=0.005$).
8. Periferik kandaki lökosit sayısı $5000-15000/\text{mm}^3$ arasında olan ve $5000/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
9. Rochester kriterlerine göre yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalarda düşük risk grubuna göre ciddi bakteriyel enfeksiyon belirgin olarak daha sık görülmüştür (%35.3'e karşılık %11.0, $p < 0.001$).
10. COVID-19 pandemisi öncesi ve sonrası dönemde veriler ayrı ayrı analiz edildiğinde pandemisi sonrası dönemde periferik kandaki lökosit sayısı $15000/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde olan hastalardaki ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı daha azdır ve bu veri istatistiksel açıdan anlamlılığını yitirmiştir ($p = 0.244$).
11. Rochester kriterlerinin ciddi bakteriyel enfeksiyonu saptama gücü COVID-19 pandemisi sonrasında azalsa da istatistiksel açıdan anlamlılığını korumaktadır (p değerleri < 0.001 'e karşılık $p = 0.014$).
12. Rochester kriterleri yönünden veriler incelendiğinde kriterlerin duyarlılığı düşük (%33.8), ancak özgüllüğü oldukça yüksektir (%89.0). Pozitif prediktif değer %77.2 ve negatif prediktif değer %52.0 olarak bulunmuştur.
13. Rochester kriterleri açısından birden fazla risk faktörü barındıran hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı bir risk faktörüne sahip hastalara göre belirgin olarak daha yüksektir ($p = 0.026$).
14. Periferik kandaki lökosit sayısı ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan grupta belirgin olarak daha yüksektir ($p < 0.001$, ortalama $13093/\text{mm}^3$ 'e karşılık $10012/\text{mm}^3$).
15. Periferik kandaki nötrofil sayısı ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan grupta belirgin olarak daha yüksektir ($p = 0.002$, ortalama $6245/\text{mm}^3$ 'e karşılık $3671/\text{mm}^3$).

16. Periferik kanda lenfosit sayısı ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.061$).
17. COVID-19 pandemisi sonrası dönemdeki veriler analiz edildiğinde periferik kandaki lökosit sayısı ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı arasındaki ilişki korunmaktadır ($p = 0.034$).
18. COVID-19 pandemisi sonrası dönemdeki veriler analiz edildiğinde periferik kandaki nötrofil sayısı ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı arasındaki ilişki, gücünü kaybedip marjinal anlamlılık düzeyine gerilemiştir ($p = 0.052$).
19. Periferik kandaki nötrofil/lenfosit oranı ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan grupta daha yüksektir ve bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p = 0.021$).
20. Periferik kandaki monosit/lenfosit oranı ve periferik kandaki monosit sayısının ciddi bakteriyel enfeksiyon ile ilişkisi saptanamamıştır.
21. COVID-19 pandemisi sonrası dönemdeki veriler analiz edildiğinde COVID-19 pandemisi sonrası periferik kandaki nötrofil/lenfosit oranı ile ciddi bakteriyel enfeksiyon varlığı arasındaki ilişkinin gücünü yitirdiği saptanmıştır ($p = 0.061$).
22. CRP düzeyi arttıkça ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı da artmaktadır ve bu ilişki tüm veri seti analiz edildiğinde istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.001$).
23. Prokalsitonin düzeyi arttıkça ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı da artmaktadır ve bu ilişki tüm veri seti analiz edildiğinde istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p < 0.001$).
24. Sedimentasyon düzeyi ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0.118$).
25. COVID-19 pandemisi sonrası dönemdeki veriler analiz edildiğinde CRP yüksekliği ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlılığını korumaktadır ($p = 0.032$).

26. COVID-19 pandemisi sonrası dönemdeki veriler analiz edildiğinde prokalsitonin yüksekliği ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma arasındaki ilişkinin gücünü yitirdiği saptanmıştır ($p = 0.176$).
27. Kan gazlarındaki laktat düzeyi ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0.254$).
28. Tam kan sayımındaki immatür granülosit sayısı ve immatür granülosit yüzdesi ile ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (IG için $p = 0.330$, IG yüzdesi için $p = 0.752$).
29. Yapılan ROC analizinde kesme noktaları periferik kandaki lökosit sayısı için $10335/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı için $8840/\text{mm}^3$, nötrofil/lenfosit oranı için 1.73, CRP için 13.69 mg/L , prokalsitonin için $0.195 \text{ } \mu\text{g/L}$ olarak saptanmıştır.
30. Yapılan ROC analizinde CRP en yüksek ayırt edici güce sahiptir ($\text{AUC} = 0.712$, %95 GA $[0.618, 0.805]$, $p = 0.001$). Bunu sırasıyla prokalsitonin ($\text{AUC} = 0.665$, %95 GA $[0.574, 0.756]$, $p = 0.001$), lökosit sayısı ($\text{AUC} = 0.643$, %95 GA $[0.552, 0.735]$, $p = 0.003$), nötrofil sayısı ($\text{AUC} = 0.614$, %95 GA $[0.516, 0.713]$, $p = 0.017$) izlemektedir. Nötrofil/lenfosit oranı ise anlamlı bir ayırıştırma gücüne sahip değildir ($\text{AUC} = 0.578$, %95 GA $[0.478, 0.678]$, $p = 0.102$).
31. Tam idrar tetkikinde 10 veya daha fazla lökosit saptanan hastalarda ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanma oranı daha yüksektir ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).
32. Hastaların %10.5'inden gaita numunesi ($n=26$), %86.3'ünden tam idrar tetkiki ($n=214$), %70.4'ünden kan gazları analizi ($n=174$), %58.9'undan kan kültürü ($n=146$), %77.8'inden idrar kültürü ($n=193$), %8.9'undan BOS numunesi ($n=22$) alınmıştır. Hastaların %4.8'ine transtorasik ekokardiyografi ($n=12$) ve %15.3'üne batin ultrasonografisi ($n=38$) uygulanmıştır.
33. Kan kültürü alınan hastaların %8.9'unda üreme saptanmıştır ($n=13$).
34. Kan kültüründe üreyen etkenler incelendiğinde %30.7'sinde KNS, %23'ünde *Acinetobacter Iwoffii*, %15'inde *E. coli*, %7.7'sinde *E. cloacae*, %7.7'sinde *S.*

aureus, %7.7'sinde *S. pneumoniae* ve %7.7'sinde *S. pyogenes* saptandığı görülmüştür.

35. İdrar kültürü alınan hastaların %25.7'sinde üreme saptanmıştır (n=50).

36. İdrar kültüründe üreme saptanan hastalar ciddi bakteriyel enfeksiyon saptanan grubun %75.7'sini oluşturmaktadır.

37. İdrar kültüründe üreyen etkenler incelendiğinde %38'inde *E. coli*, %34'ünde *Klebsiella pneumoniae*, %8'inde *E. faecium*, %6'sında *Enterobacter* spp., %4'ünde *Pseudomonas aeruginosa*, %4'ünde *Klebsiella oxytoca*, %2'sinde *Enterococcus faecalis*, %2'sinde *Morganella morganii* ve %2'sinde *Acinetobacter baumannii* üremesi tespit edilmiştir.

38. COVID-19 pandemisi öncesi dönemde başvuran hastaların %62.2'sinden solunum PCR örneği alınmış ve bunların %64.7'sinde üreme saptanmıştır.

39. Solunum PCR'da tespit edilen etkenler incelendiğinde %40,6'sında Influenza A, %18,8'inde Adenovirus, %15,6'sında RSV, %9,4'ünde Rhinovirus, %6,2'sinde Parainfluenza, %6,2'sinde Human Metapneumovirus, %3,1'inde ise Influenza B üremesi tespit edilmiştir.

40. COVID-19 pandemisi sonrası dönemde başvuran hastaların %45.1'inden COVID-19 PCR örneği alınmış ve bunların %47,1'inde üreme saptanmıştır.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Ateş, çocuk sağlığı ve hastalıkları birimlerine en sık başvuru sebebidir. Yaşı üç ayın altında olan ateşli infantların değerlendirilmesi oldukça güçtür. Enfeksiyon odağına yönelik bulgusu ya da şikayeti olmayan ve fizik muayenesinde de pozitif bulgu saptanmayan hastaların değerlendirilmesinde daha da zorlanılmaktadır. Çalışmamızda 1-3 ay arası ateşli infantlarda altta yatan ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığını belirlemeyi, COVID-19 pandemisinin ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığı üzerine olan etkilerini araştırmayı, Rochester kriterlerinin ciddi bakteriyel enfeksiyon sıklığının belirlenmesindeki güvenilirliğini değerlendirmeyi ve COVID-19 pandemisinin immünitesi henüz tamamlanmamış olan bu grup üzerindeki etkilerini gözden geçirmeyi amaçladık. Çalışmamız özellikle pandemi öncesi ve sonrası döneme ilişkin bu popülasyonun birçok veri ve laboratuvar parametresi yönünden ayrıntılı olarak karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

YÖNTEM: Çalışmamızda 01.01.2017 ile 31.05.2023 tarihleri arasında başvuran 31-90 günlük ateşli infantlara ilişkin veriler retrospektif olarak incelenmiştir. İyi görünüme sahip olmayan, fokal enfeksiyon bulgusu bulunan, ateş yüksekliği dışında enfeksiyon odağı olabilecek herhangi bir şikayeti bulunan ve tam kan sayımı için numune alınmamış olan tüm hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Bu kriterlere uyan 248 hastaya ait tanımlayıcı tanımlayıcı veriler ve laboratuvar parametreleri üzerinden istatistiksel analiz yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların %45.2'si kız, %55.8'i ise erkekti. Hastaların %23'ünde CBE saptanmıştır. CBE saptanma oranı açısından COVID-19 öncesi ve sonrası dönemde bulgular benzerdir. $WBC > 15000/mm^3$ olan hastalarda CBE saptanma oranı daha yüksektir ($p=0.005$). $WBC 5000-15000/mm^3$ arası ve $WBC < 5000/mm^3$ olan hastalarda CBE saptanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Rochester kriterlerine göre yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalarda düşük risk grubuna göre CBE belirgin olarak daha sık görülmüştür ($p < 0.001$). COVID-19 pandemisi sonrasında $WBC > 15000/mm^3$ olma durumu anlamlılığını yitirmiştir ($p=0.244$). Rochester kriterlerinin CBE'yi saptama

gücü COVID-19 pandemisi sonrasında azalsa da istatistiksel açıdan anlamlılığını korumaktadır ($p < 0.001$ 'e karşılık $p = 0.014$). Rochester kriterlerinin duyarlılığı düşük (%33.8), ancak özgüllüğü oldukça yüksektir (%89.0). Pozitif prediktif değer %77.2 ve negatif prediktif değer %52.0 olarak bulunmuştur. Rochester kriterleri açısından birden fazla risk faktörü barındıran hastalarda CBE saptanma oranı daha yüksektir ($p = 0.026$). WBC ve ANS, CBE saptanan grupta daha yüksektir ($p < 0.001$ ve $p = 0.002$). ALS, AMS, MLR, ESR, laktat düzeyi, IG ve IG% ile CBE arasında ilişki saptanmamıştır. COVID-19 pandemisi sonrası dönemde ANS ile CBE ilişkisi gücünü kaybedip marjinal anlamlılık düzeyine gerilemiştir ($p = 0.052$). NLR, CBE saptanan grupta daha yüksektir ($p = 0.021$, 1.027 ± 0.87 'ye karşılık 1.549 ± 1.42). COVID-19 pandemisi sonrası dönemde NLR ile CBE arasındaki ilişki anlamını yitirmiştir ($p = 0.061$). CRP ve prokalsitonin düzeyi arttıkça CBE saptanma oranı da artmaktadır ($p < 0.001$). COVID-19 pandemisi sonrası prokalsitonin ile CBE saptanma arasındaki ilişkinin gücünü yitirdiği saptanmıştır ($p = 0.176$). ROC analizinde kesme noktaları WBC için $10335/\text{mm}^3$, ANS için $8840/\text{mm}^3$, NLR için 1.73, CRP için 13.69 mg/L, prokalsitonin için $0.195 \mu\text{g/L}$ olarak saptanmıştır. ROC analizinde CRP en yüksek ayırt edici güce sahiptir ($\text{AUC} = 0.712$). Bunu sırasıyla prokalsitonin ($\text{AUC} = 0.665$), WBC ($\text{AUC} = 0.643$), ANS ($\text{AUC} = 0.614$) izlemektedir. NLR ise anlamlı bir ayırıştırma gücüne sahip değildir. TİT'te 10 veya daha fazla lökosit saptanan hastalarda CBE saptanma oranı daha yüksektir ($p < 0.001$). İdrar kültüründe üreme saptanan hastalar CBE saptanan grubun %75.7'sini oluşturmaktadır. İdrar kültüründe üreyen etkenler arasında %38 ile *E. coli* ilk sıradadır.

SONUÇ: 1-3 ay arası ateşli infantlarda WBC, ANS, CRP, NLR arttıkça CBE sıklığı artmaktadır. COVID-19 pandemisi sonrasında ise $\text{WBC} > 15000/\text{mm}^3$ olması, ANS, NLR ve prokalsitonin yüksekliği anlamını yitirmektedir. ESR, IG, IG%, laktat, ALS, AMS, MLR ile CBE arasında ilişki bulunmamaktadır. 1-3 ay arası ateşli infantlarda CBE saptanma oranı ile COVID-19 pandemisi arasında ilişki yoktur. CRP en yüksek ayırt edici güce sahiptir ($\text{AUC} = 0.712$). Bunu sırasıyla prokalsitonin ($\text{AUC} = 0.665$), WBC ($\text{AUC} = 0.643$), ANS ($\text{AUC} = 0.614$) izlemektedir. CBE saptananların %75.1'inde İYE mevcuttur. İdrar kx'de en sık

olarak *E. coli* üremesi saptanmıştır. ROC analizinde CRP en yüksek ayırt edici güce sahiptir.

Anahtar kelimeler: ciddi bakteriyel enfeksiyon, febril infant, COVID-19, pandemi, IG, IG%, NLR, MLR, Rochester kriterleri



SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: Fever is the most common reason for presentation to pediatric outpatient clinics and pediatric emergency departments. Evaluating febrile infants under 3 months of age is particularly challenging due to difficulties in obtaining an accurate medical history and the similarity of physical examination findings across different clinical conditions. The evaluation becomes even more complicated in patients without any symptoms or signs indicative of a specific focus of infection and with no positive findings on physical examination. In this study, we aimed to determine the frequency of underlying serious bacterial infections (SBI) in febrile infants aged 1-3 months, investigate the impact of the COVID-19 pandemic on the frequency of SBI, assess the reliability of the Rochester criteria in detecting SBIs, and examine the effects of the COVID-19 pandemic on this age group with incomplete immunity. To the best of our knowledge, this is the first study to comprehensively compare this population before and after the pandemic in terms of various data and laboratory parameters.

METHODS: Data from febrile infants aged 31-90 days who presented between January 1, 2017, and May 31, 2023, were retrospectively analyzed. Infants with poor general appearance, signs of focal infection, complaints suggestive of an infection focus other than fever, or those without a complete blood count sample were excluded. Statistical analysis was performed on descriptive data and laboratory parameters of 248 infants meeting these criteria.

RESULTS: Of the included patients, 45.2% were female, and 55.8% were male. SBIs were detected in 23% of the patients. The prevalence of SBI was similar between the pre-pandemic and post-pandemic periods. Patients with WBC $>15,000/\text{mm}^3$ had a higher frequency of SBI ($p = 0.005$). No statistically significant difference in SBI detection rates was observed in patients with WBC levels of $5,000\text{--}15,000/\text{mm}^3$ or $<5,000/\text{mm}^3$. Patients classified as high risk based on Rochester criteria had a significantly higher frequency of SBI compared to the low-risk group ($p < 0.001$). After the COVID-19 pandemic, the association between

WBC >15,000/mm³ and SBI lost its significance (p = 0.244). Although the ability of the Rochester criteria to detect SBI decreased after the pandemic, it remained statistically significant (p < 0.001 vs p = 0.014). The sensitivity of the Rochester criteria was low (33.8%), but its specificity was high (89.0%). The positive predictive value was 77.2%, and the negative predictive value was 52.0%. Patients with multiple risk factors based on the Rochester criteria had a significantly higher frequency of SBI compared to those with a single risk factor (p = 0.026). WBC and ANC were higher in the SBI group (p < 0.001 and p = 0.002, respectively). No association was found between SBI and IG, IG%, MLR, ESR, lactate levels, ALS, or AMS. After the COVID-19 pandemic, the association between ANC and SBI weakened to marginal significance (p = 0.052). NLR was higher in the SBI group (p = 0.021). However, the relationship between NLR and SBI lost its significance in the post-pandemic period (p = 0.061). Higher CRP and procalcitonin levels were associated with an increased frequency of SBI (p < 0.001). In the ROC analysis, the cutoff points were determined as follows: WBC at 10,335/mm³, ANS at 8,840/mm³, NLR at 1.73, CRP at 13.69 mg/L, and procalcitonin at 0.195 µg/L. Among these, CRP demonstrated the highest discriminative power in the ROC analysis (AUC = 0.712), followed by procalcitonin (AUC = 0.665), WBC (AUC = 0.643), and ANS (AUC = 0.614). NLR, however, did not exhibit a significant discriminative power. Patients with 10 or more leukocytes detected in the urinalysis had a higher rate of CBE detection (p < 0.001). After the COVID-19 pandemic, the strength of the association between procalcitonin levels and SBI decreased (p = 0.176). Patients with positive urine cultures constituted 75.7% of the SBI group, with *Escherichia coli* being the most frequently isolated pathogen (38%).

CONCLUSION: In febrile infants aged 1-3 months, higher levels of WBC, ANC, CRP, and NLR are associated with an increased frequency of SBI. After the COVID-19 pandemic, the significance of WBC >15,000/mm³, ANC, NLR, and procalcitonin levels decreased. No relationship was found between SBI and ESR, IG, IG%, lactate, ALS, or AMS. There was no significant association between the frequency of SBI and the COVID-19 pandemic. Among infants with SBI, 75.1% had urinary tract infections, with *E. coli* being the most frequently isolated pathogen.

Keywords: serious bacterial infection, febrile infant, COVID-19, pandemic, IG, IG%, NLR, MLR, Rochester criteria



KAYNAKÇA

1. Carlo, W.A., et al., *Nelson textbook of pediatrics*. Respiratory Distress Syndrome, 2011: p. 581-590.
2. Rudolph, C.D., *Rudolph's pediatrics*. 2003: Appleton & Lange Norwalk, CT.
3. Byington, C.L., et al., *Serious bacterial infections in febrile infants 1 to 90 days old with and without viral infections*. Pediatrics, 2004. **113**(6): p. 1662-1666.
4. Bachur, R.G. and M.B. Harper, *Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age*. Pediatrics, 2001. **108**(2): p. 311-316.
5. Brauner, M., M. Goldman, and E. Kozler, *Extreme leucocytosis and the risk of serious bacterial infections in febrile children*. Archives of disease in childhood, 2010. **95**(3): p. 209-212.
6. BARAFF, L.J., *Management of the febrile child: a survey of pediatric and emergency medicine residency directors*. The Pediatric infectious disease journal, 1991. **10**(11): p. 795-800.
7. McCarthy, P.L., et al., *Observation scales to identify serious illness in febrile children*. Pediatrics, 1982. **70**(5): p. 802-809.
8. Baker, M.D., J.R. Avner, and L.M. Bell, *Failure of infant observation scales in detecting serious illness in febrile, 4-to 8-week-old infants*. Pediatrics, 1990. **85**(6): p. 1040-1043.
9. Baker, M., L. Bell, and J. Avner, *Outpatient management without antibiotics of fever in selected infants*. The Journal of Pediatrics, 1994. **124**(5): p. 822-823.
10. Oğuzhanoglu, A., *Klinik bilimlere giriş (Propedötik)*. 2011, Pamukkale Üniversitesi.
11. JD, C., et al., *Feigin and cherry's textbook of Pediatric infectious diseases*. 2019, Philadelphia. Elsevier.
12. Hasanoğlu, E., R. Düşünsel, and A. Bideci, *Türkiye milli pediatri derneği*. Temel Pediatri, 2010: p. 704-705.
13. Niven, D.J., et al., *Accuracy of peripheral thermometers for estimating temperature: a systematic review and meta-analysis*. Annals of internal medicine, 2015. **163**(10): p. 768-777.
14. Romano, M.J., et al., *Infrared tympanic thermometry in the pediatric intensive care unit*. Critical care medicine, 1993. **21**(8): p. 1181-1185.
15. Chamberlain, J.M., et al., *Determination of normal ear temperature with an infrared emission detection thermometer*. Annals of emergency medicine, 1995. **25**(1): p. 15-20.
16. Robinson, J.L., et al., *Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic, and pulmonary artery temperatures in children*. The Journal of pediatrics, 1998. **133**(4): p. 553-556.
17. Erickson, R.S. and T.M. Woo, *Accuracy of infrared ear thermometry and traditional temperature methods in young children*. Heart & lung: the journal of critical care, 1994. **23**(3): p. 181-195.
18. Blainey, C.G., *Site selection in taking body temperature*. The American journal of nursing, 1974: p. 1859-1861.
19. KENNEY, R.D., et al., *Evaluation of an infrared tympanic membrane thermometer in pediatric patients*. Pediatrics, 1990. **85**(5): p. 854-858.

20. Schmitt, B.D., *Fever in childhood*. Pediatrics, 1984. **74**(5 Pt 2): p. 929-36.
21. Jaffe, D., *What's hot and what's not: the gold standard for thermometry in emergency medicine*. Annals of emergency medicine, 1995. **25**(1): p. 97-99.
22. Kresch, M.J., *Axillary temperature as a screening test for fever in children*. The Journal of pediatrics, 1984. **104**(4): p. 596-599.
23. Chamberlain, J.M., et al., *Comparison of a tympanic thermometer to rectal and oral thermometers in a pediatric emergency department*. Clinical Pediatrics, 1991. **30**(4_suppl): p. 24-29.
24. Modell, J., et al., *Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: a comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers*. Southern medical journal, 1998. **91**(7): p. 649-654.
25. Leduc, D., S. Woods, and C.P. Committee, *Temperature measurement in paediatrics*. Paediatrics & Child Health, 2000. **5**(5): p. 273-276.
26. El-Radhi, A.S., *Pathogenesis of fever*. Clinical manual of fever in children, 2018: p. 53-68.
27. Kayiran, S.M., *Ateşli Çocuğa Yaklaşım*. Klinik Tıp Pediatri Dergisi, 2020. **12**(3): p. 154-157.
28. KRAUSS, B.S., T. Harakal, and G.R. FLEISHER, *The spectrum and frequency of illness presenting to a pediatric emergency department*. Pediatric emergency care, 1991. **7**(2): p. 67-71.
29. Nelson, D.S., K. Walsh, and G.R. Fleisher, *Spectrum and frequency of pediatric illness presenting to a general community hospital emergency department*. Pediatrics, 1992. **90**(1): p. 5-10.
30. Lee, G.M. and M.B. Harper, *Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 1998. **152**(7): p. 624-628.
31. Soman, M., *Characteristics and management of febrile young children seen in a university family practice*. J Fam Pract, 1985. **21**(2): p. 117-122.
32. Nield, L.S. and D. Kamat, *Fever without a focus*. Nelson textbook of pediatrics, 2011: p. 896-902. e1.
33. Kuppermann, N., *Occult bacteremia in young febrile children*. Pediatric Clinics of North America, 1999. **46**(6): p. 1073-1109.
34. Hacimustafaoğlu, M., *Ateşli Çocukta Antibiyotik: Ne Zaman?* Güncel Pediatri, 2006. **4**(3): p. 88-91.
35. Sur, D.K. and E.L. Bukont, *Evaluating fever of unidentifiable source in young children*. American family physician, 2007. **75**(12): p. 1805-1811.
36. Baraff, L.J., *Management of fever without source in infants and children*. Annals of emergency medicine, 2000. **36**(6): p. 602-614.
37. Jhaveri, R. and E.D. Shapiro, *Fever without localizing signs*. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2017: p. 115.
38. Alpern, E.R., et al., *Occult bacteremia from a pediatric emergency department: current prevalence, time to detection, and outcome*. Pediatrics, 2000. **106**(3): p. 505-511.
39. Bandyopadhyay, S., et al., *Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-haemophilus influenzae Era when antibiotics Are reserved for culture-proven bacteremia*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2002. **156**(5): p. 512-517.
40. Klein, J.O., *Management of the febrile child without a focus of infection in the era of universal pneumococcal immunization*. The Pediatric infectious disease journal, 2002. **21**(6): p. 584-588.

41. Mintegi, S., et al., *Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine*. European Journal of Emergency Medicine, 2009. **16**(4): p. 199-205.
42. Sard, B., M.C. Bailey, and R. Vinci, *An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department*. Pediatric emergency care, 2006. **22**(5): p. 295-300.
43. Whitney, C.G., et al., *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine*. New England Journal of Medicine, 2003. **348**(18): p. 1737-1746.
44. Wilkinson, M., B. Bulloch, and M. Smith, *Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era*. Academic Emergency Medicine, 2009. **16**(3): p. 220-225.
45. WG, A., *Decline of childhood haemophilus influenza type b (Hib) disease in the Hib vaccine era*. JAMA, 1993. **269**: p. 264-266.
46. Poehling, K.A., et al., *Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine*. Jama, 2006. **295**(14): p. 1668-1674.
47. Morley, E.J., et al., *Rates of positive blood, urine, and cerebrospinal fluid cultures in children younger than 60 days during the vaccination era*. Pediatric emergency care, 2012. **28**(2): p. 125-130.
48. Bressan, S., et al., *Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review*. Acta Paediatrica, 2012. **101**(3): p. 271-277.
49. Marx, J., R. Hockberger, and R. Walls, *Rosen's Emergency Medicine-Concepts and Clinical Practice E-Book: 2-Volume Set*. 2013: Elsevier Health Sciences.
50. Danino, D., et al., *Does extreme leukocytosis predict serious bacterial infections in infants in the post-pneumococcal vaccine era? The experience of a large, tertiary care pediatric hospital*. Pediatric Emergency Care, 2015. **31**(6): p. 391-394.
51. CHESNEY, T.M., *The erythrocyte sedimentation rate*. Annals of Internal Medicine, 1986. **105**(3): p. 469-470.
52. McCarthy, P.L., J.F. Jekel, and T.F. Dolan Jr, *Comparison of acute-phase reactants in pediatric patients with fever*. Pediatrics, 1978. **62**(5): p. 716-720.
53. McCarthy, P.L., J.F. Jekel, and T.F. Dolan Jr, *Temperature greater than or equal to 40 C in children less than 24 months of age: a prospective study*. Pediatrics, 1977. **59**(5): p. 663-668.
54. LJ, B., *Practice guideline for the management of infants and children 0 to 36 months of age with fever without source*. Agency for Health Care Policy and Research. Ann Emerg Med, 1993. **22**: p. 1198-1210.
55. McCarthy, P.L., et al., *Value of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumonia*. The Journal of pediatrics, 1978. **92**(3): p. 454-456.
56. Peltola, H., *C-reactive protein in rapid differentiation of acute epiglottitis from spasmodic croup and acute laryngotracheitis: a preliminary report*. 1983.
57. Isaacman, D.J. and B.L. Burke, *Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2002. **156**(9): p. 905-909.
58. Pulliam, P.N., M.W. Attia, and K.M. Cronan, *C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection*. Pediatrics, 2001. **108**(6): p. 1275-1279.

59. Stein, M., et al., *The accuracy of C-reactive protein, procalcitonin, and s-TREM-1 in the prediction of serious bacterial infection in neonates*. Clinical pediatrics, 2015. **54**(5): p. 439-444.
60. Rothrock, S.G., et al., *Parenteral vs oral antibiotics in the prevention of serious bacterial infections in children with Streptococcus pneumoniae occult bacteremia: a meta-analysis*. Academic Emergency Medicine, 1998. **5**(6): p. 599-606.
61. Gendrel, D., et al., *Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis*. Clinical infectious diseases, 1997. **24**(6): p. 1240-1242.
62. Yo, C.-H., et al., *Comparison of the test characteristics of procalcitonin to C-reactive protein and leukocytosis for the detection of serious bacterial infections in children presenting with fever without source: a systematic review and meta-analysis*. Annals of emergency medicine, 2012. **60**(5): p. 591-600.
63. Van den Bruel, A., et al., *Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review*. Bmj, 2011. **342**.
64. Schuetz, P., et al., *Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections*. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal, 2013. **8**(4): p. 1297-1371.
65. Weinstein, M.P., *Clinical importance of blood cultures*. Clinics in laboratory medicine, 1994. **14**(1): p. 9-16.
66. Biondi, E.A., et al., *Blood culture time to positivity in febrile infants with bacteremia*. JAMA pediatrics, 2014. **168**(9): p. 844-849.
67. *Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever*. Ann Emerg Med, 2003. **42**(4): p. 530-45.
68. Gorelick, M.H. and K.N. Shaw, *Screening tests for urinary tract infection in children: a meta-analysis*. Pediatrics, 1999. **104**(5): p. e54-e54.
69. Bulloch, B., et al., *Can urine clarity exclude the diagnosis of urinary tract infection?* Pediatrics, 2000. **106**(5): p. e60-e60.
70. Wald, E., *CYSTITIS AND PYELONEPHRITIS*. 2009. p. 554-569.
71. Shaw, K.N., et al., *Screening for urinary tract infection in infants in the emergency department: which test is best?* Pediatrics, 1998. **101**(6): p. e1-e1.
72. Hoberman, A., et al., *Is urine culture necessary to rule out urinary tract infection in young febrile children?* The Pediatric infectious disease journal, 1996. **15**(4): p. 304-309.
73. Bachur, R. and M.B. Harper, *Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2001. **155**(1): p. 60-65.
74. Hoberman, A., et al., *Prevalence of urinary tract infection in febrile infants*. The Journal of pediatrics, 1993. **123**(1): p. 17-23.
75. Nigrovic, L.E., R. Malley, and N. Kuppermann, *Meta-analysis of bacterial meningitis score validation studies*. Archives of disease in childhood, 2012. **97**(9): p. 799-805.
76. Nigrovic, L.E., et al., *Relationship between cerebrospinal fluid glucose and serum glucose*. New England Journal of Medicine, 2012. **366**(6): p. 576-578.
77. Palazzi, D.L. and R.D. Feigin, *Fever without source and fever of unknown origin*. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 2009: p. 851-862.
78. Bang, A. and P. Chaturvedi, *Yale Observation Scale for prediction of bacteremia in febrile children*. The Indian Journal of Pediatrics, 2009. **76**: p. 599-604.
79. Levine, D.A., et al., *Risk of serious bacterial infection in young febrile infants with respiratory syncytial virus infections*. Pediatrics, 2004. **113**(6): p. 1728-1734.

80. Claudius, I. and L.J. Baraff, *Pediatric emergencies associated with fever*. Emergency Medicine Clinics, 2010. **28**(1): p. 67-84.
81. Etoubleau, C., et al., *Moving from bag to catheter for urine collection in non-toilet-trained children suspected of having urinary tract infection: a paired comparison of urine cultures*. The Journal of pediatrics, 2009. **154**(6): p. 803-806.
82. Roberts, K.B., S.C.o.Q.I. Subcommittee on Urinary Tract Infection, and Management, *Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months*. 2011, American Academy of Pediatrics Elk Grove Village, IL, USA. p. 595-610.
83. Bonsu, B.K. and M.B. Harper, *Utility of the peripheral blood white blood cell count for identifying sick young infants who need lumbar puncture*. Annals of emergency medicine, 2003. **41**(2): p. 206-214.
84. Colletti, J.E., J.L. Homme, and D.P. Woodridge, *Unsuspected neonatal killers in emergency medicine*. Emergency Medicine Clinics, 2004. **22**(4): p. 929-960.
85. Byington, C.L., et al., *Costs and infant outcomes after implementation of a care process model for febrile infants*. Pediatrics, 2012. **130**(1): p. e16-e24.
86. Caviness, A.C., G.J. Demmler, and B.J. Selwyn, *Clinical and laboratory features of neonatal herpes simplex virus infection: a case-control study*. The Pediatric infectious disease journal, 2008. **27**(5): p. 425-430.
87. Kimberlin, D.W., et al., *Natural history of neonatal herpes simplex virus infections in the acyclovir era*. Pediatrics, 2001. **108**(2): p. 223-229.
88. Baraff, L.J., *Management of infants and young children with fever without source*. Pediatric annals, 2008. **37**(10): p. 673.
89. Ishimine, P., *Risk stratification and management of the febrile young child*. Emergency Medicine Clinics, 2013. **31**(3): p. 601-626.
90. Huppler, A.R., J.C. Eickhoff, and E.R. Wald, *Performance of low-risk criteria in the evaluation of young infants with fever: review of the literature*. Pediatrics, 2010. **125**(2): p. 228-233.
91. Garra, G., S.J. Cunningham, and E.F. Crain, *Reappraisal of criteria used to predict serious bacterial illness in febrile infants less than 8 weeks of age*. Academic Emergency Medicine, 2005. **12**(10): p. 921-925.
92. Dagan, R., et al., *Identification of infants unlikely to have serious bacterial infection although hospitalized for suspected sepsis*. The Journal of pediatrics, 1985. **107**(6): p. 855-860.
93. Dagan, R., et al., *Ambulatory care of febrile infants younger than 2 months of age classified as being at low risk for having serious bacterial infections*. The Journal of pediatrics, 1988. **112**(3): p. 355-360.
94. Jaskiewicz, J.A., et al., *Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—an appraisal of the Rochester criteria and implications for management*. Pediatrics, 1994. **94**(3): p. 390-396.
95. Baskin, M.N., E.J. O'Rourke, and G.R. Fleisher, *Outpatient treatment of febrile infants 28 to 89 days of age with intramuscular administration of ceftriaxone*. The Journal of pediatrics, 1992. **120**(1): p. 22-27.
96. Baker, M.D., L.M. Bell, and J.R. Avner, *The efficacy of routine outpatient management without antibiotics of fever in selected infants*. Pediatrics, 1999. **103**(3): p. 627-631.
97. Bonsu, B.K. and M.B. Harper, *A low peripheral blood white blood cell count in infants younger than 90 days increases the odds of acute bacterial meningitis relative to bacteremia*. Academic emergency medicine, 2004. **11**(12): p. 1297-1301.

98. Bonsu, B.K. and M.B. Harper, *Identifying febrile young infants with bacteremia: is the peripheral white blood cell count an accurate screen?* Annals of emergency medicine, 2003. **42**(2): p. 216-225.
99. Wing, R., M.R. Dor, and P.A. McQuilkin, *Fever in the pediatric patient*. Emergency Medicine Clinics, 2013. **31**(4): p. 1073-1096.
100. Krief, W.I., et al., *Influenza virus infection and the risk of serious bacterial infections in young febrile infants*. Pediatrics, 2009. **124**(1): p. 30-39.
101. Titus, M.O. and S.W. Wright, *Prevalence of serious bacterial infections in febrile infants with respiratory syncytial virus infection*. Pediatrics, 2003. **112**(2): p. 282-284.
102. Bilavsky, E., et al., *A prospective study of the risk for serious bacterial infections in hospitalized febrile infants with or without bronchiolitis*. The Pediatric infectious disease journal, 2008. **27**(3): p. 269-270.
103. Bonsu, B.K. and M.B. Harper, *Accuracy and test characteristics of ancillary tests of cerebrospinal fluid for predicting acute bacterial meningitis in children with low white blood cell counts in cerebrospinal fluid*. Academic emergency medicine, 2005. **12**(4): p. 303-309.
104. Nigrovic, L.E., et al., *Clinical prediction rule for identifying children with cerebrospinal fluid pleocytosis at very low risk of bacterial meningitis*. Jama, 2007. **297**(1): p. 52-60.
105. Dayan, P.S., et al., *Clinical course of urinary tract infections in infants younger than 60 days of age*. Pediatric emergency care, 2004. **20**(2): p. 85-88.
106. Hoberman, A., et al., *Oral versus initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children*. Pediatrics, 1999. **104**(1): p. 79-86.
107. Dore-Bergeron, M.-J., et al., *Urinary tract infections in 1-to 3-month-old infants: ambulatory treatment with intravenous antibiotics*. Pediatrics, 2009. **124**(1): p. 16-22.
108. Byington, C.L., et al., *Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2014-2015*. Pediatrics, 2014. **134**(5): p. e1503-e1519.
109. Kuppermann, N., G.R. Fleisher, and D.M. Jaffe, *Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children*. Annals of emergency medicine, 1998. **31**(6): p. 679-687.
110. De, S., et al., *Lack of accuracy of body temperature for detecting serious bacterial infection in febrile episodes*. The Pediatric infectious disease journal, 2015. **34**(9): p. 940-944.
111. Fleisher, G.R., et al., *Intramuscular versus oral antibiotic therapy for the prevention of meningitis and other bacterial sequelae in young, febrile children at risk for occult bacteremia*. The Journal of pediatrics, 1994. **124**(4): p. 504-512.
112. Gorelick, M.H. and K.N. Shaw, *Clinical decision rule to identify febrile young girls at risk for urinary tract infection*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2000. **154**(4): p. 386-390.
113. Teach, S.J. and G.R. Fleisher, *Efficacy of an observation scale in detecting bacteremia in febrile children three to thirty-six months of age, treated as outpatients*. The Journal of pediatrics, 1995. **126**(6): p. 877-881.
114. Abanses, J.C., et al., *Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children*. Pediatric emergency care, 2006. **22**(3): p. 145-149.
115. Smitherman, H.F., A.C. Caviness, and C.G. Macias, *Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months of age and have influenza A infection*. Pediatrics, 2005. **115**(3): p. 710-718.

116. Herz, A.M., et al., *Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3-to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine*. The Pediatric infectious disease journal, 2006. **25**(4): p. 293-300.
117. Ampofo, K., et al., *The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease at a tertiary children's hospital through the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era: a case for continuous surveillance*. The Pediatric infectious disease journal, 2012. **31**(3): p. 228-234.
118. Messina, A.F., et al., *Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive Streptococcus pneumoniae isolates in Dallas, TX, children from 1999 through 2005*. The Pediatric infectious disease journal, 2007. **26**(6): p. 461-467.
119. Kyaw, M.H., et al., *Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(14): p. 1455-1463.
120. Al-Hasan, M., et al., *Epidemiology and outcome of Gram-negative bloodstream infection in children: a population-based study*. Epidemiology & Infection, 2011. **139**(5): p. 791-796.
121. Kaplan, S.L., et al., *Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children*. Pediatrics, 2006. **118**(4): p. e979-e984.
122. Mandl, K.D., A.M. Stack, and G.R. Fleisher, *Incidence of bacteremia in infants and children with fever and petechiae*. The Journal of pediatrics, 1997. **131**(3): p. 398-404.
123. Nelson, D.G., et al., *Evaluation of febrile children with petechial rashes: is there consensus among pediatricians?* The Pediatric infectious disease journal, 1998. **17**(12): p. 1135-1140.
124. Wells, L., et al., *The child with a non-blanching rash: how likely is meningococcal disease?* Archives of disease in childhood, 2001. **85**(3): p. 218-222.
125. Girard, M.P., et al., *A review of vaccine research and development: meningococcal disease*. Vaccine, 2006. **24**(22): p. 4692-4700.
126. Rudinsky, S.L., et al., *Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era*. Academic Emergency Medicine, 2009. **16**(7): p. 585-590.
127. Stoll, M.L. and L.G. Rubin, *Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center*. Archives of pediatrics & adolescent medicine, 2004. **158**(7): p. 671-675.
128. BASS, J.W., et al., *Antimicrobial treatment of occult bacteremia: a multicenter cooperative study*. The Pediatric infectious disease journal, 1993. **12**(6): p. 466-473.
129. Baraff, L.J., *Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever*. Annals of emergency medicine, 2003. **42**(4): p. 546-549.
130. Bradley, J.S., et al., *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases, 2011. **53**(7): p. e25-e76.
131. Harris, M., et al., *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. Thorax, 2011. **66**(Suppl 2): p. ii1-ii23.

132. Shmueli, M., I. Lendner, and S. Ben-Shimol, *Effect of the COVID-19 pandemic on the pediatric infectious disease landscape*. European Journal of Pediatrics, 2024. **183**(3): p. 1001-1009.
133. Mittal, S., et al., *Neonatal Fever in the COVID-19 Pandemic: Odds of a Serious Bacterial Infection*. Pediatr Emerg Care, 2022. **38**(1): p. 43-47.
134. Benenson-Weinberg, T., et al., *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Infants Younger Than 90 Days Presenting to the Pediatric Emergency Department: Clinical Characteristics and Risk of Serious Bacterial Infection*. Pediatr Emerg Care, 2023. **39**(12): p. 929-933.
135. Burstein, B., G. Anderson, and A. Yannopoulos, *Prevalence of Serious Bacterial Infections Among Febrile Infants 90 Days or Younger in a Canadian Urban Pediatric Emergency Department During the COVID-19 Pandemic*. JAMA Netw Open, 2021. **4**(7): p. e2116919.
136. Bonilla, L., et al., *Prevalence of Bacterial Infection in Febrile Infant 61–90 Days Old Compared With Younger Infants*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2019. **38**(12): p. 1163-1167.
137. Gomez, B., S. Mintegi, and J. Benito, *A Prospective Multicenter Study of Leukopenia in Infants Younger Than Ninety Days With Fever Without Source*. Pediatr Infect Dis J, 2016. **35**(1): p. 25-9.
138. Lacour, A.G., S.A. Zamora, and A. Gervais, *A Score Identifying Serious Bacterial Infections in Children With Fever Without Source*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2008. **27**(7): p. 654-656.
139. Liang, R., et al., *A diagnostic model based on routine blood examination for serious bacterial infections in neonates-a cross-sectional study*. Epidemiol Infect, 2023. **151**: p. e137.
140. McGowan Jr, J.E., et al., *Bacteremia in febrile children seen in a “walk-in” pediatric clinic*. New England Journal of Medicine, 1973. **288**(25): p. 1309-1312.
141. Krack, A.T., et al., *Leukopenia, neutropenia, and procalcitonin levels in young febrile infants with invasive bacterial infections*. Academic Emergency Medicine, 2024.
142. Hamiel, U., et al., *Diagnostic markers of acute infections in infants aged 1 week to 3 months: a retrospective cohort study*. BMJ Open, 2018. **8**(1): p. e018092.
143. Chang, S.S.Y., et al., *Predictors of serious bacterial infections using serum biomarkers in an infant population aged 0 to 90 days: a prospective cohort study*. BMJ Paediatrics Open, 2021. **5**(1).
144. Esposito, S., et al., *Approach to Neonates and Young Infants with Fever without a Source Who Are at Risk for Severe Bacterial Infection*. Mediators Inflamm, 2018. **2018**: p. 4869329.
145. Pratt, A. and M.W. Attia, *Duration of fever and markers of serious bacterial infection in young febrile children*. Pediatr Int, 2007. **49**(1): p. 31-5.
146. Zarkesh, M., et al., *Diagnostic value of IL-6, CRP, WBC, and absolute neutrophil count to predict serious bacterial infection in febrile infants*. Acta Med Iran, 2015. **53**(7): p. 408-11.
147. Milcent, K., et al., *Use of Procalcitonin Assays to Predict Serious Bacterial Infection in Young Febrile Infants*. JAMA Pediatr, 2016. **170**(1): p. 62-9.
148. Norman-Bruce, H., et al., *Diagnostic test accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for predicting invasive and serious bacterial infections in young febrile infants: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Child Adolesc Health, 2024. **8**(5): p. 358-368.

149. Lacour, A.G., et al., *Procalcitonin, IL-6, IL-8, IL-1 receptor antagonist and C-reactive protein as identifiers of serious bacterial infections in children with fever without localising signs*. Eur J Pediatr, 2001. **160**(2): p. 95-100.
150. Chen, H.L., et al., *Circulating chemokine levels in febrile infants with serious bacterial infections*. Kaohsiung J Med Sci, 2009. **25**(12): p. 633-9.
151. Güngör, A., et al., *Evaluation of the accuracy of immature granulocyte percentage in predicting pediatric serious bacterial infection*. Int J Lab Hematol, 2021. **43**(4): p. 632-637.
152. Jacob, R., et al., *Bacterial Infections and Clinical Outcomes Among Febrile Infants up to 90 Days Old With SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Cohort Study*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2023. **42**(10): p. 905-907.
153. Carmon, L., et al., *Serious bacterial infections in hospitalized febrile infants in the first and second months of life*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2017. **36**(10): p. 924-929.
154. Fuseda, Y., et al., *Annual Trend in Lumbar Puncture for Infants Younger Than 3 Months Hospitalized With Suspected Serious Bacterial Infection: A Nationwide Inpatient Database Study*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2022. **41**(8): p. 631-635.
155. Thigpen, M.C., et al., *Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007*. New England Journal of Medicine, 2011. **364**(21): p. 2016-2025.
156. Linder, K.A. and P.N. Malani, *Meningococcal Meningitis*. Jama, 2019. **321**(10): p. 1014.
157. Chacon-Cruz, E., et al., *Pediatric meningitis due to Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Group B Streptococcus in Tijuana, Mexico: active/prospective surveillance, 2005–2018*. Therapeutic Advances in Infectious Disease, 2019. **6**: p. 2049936119832274.
158. Committee, A.C.P., *Clinical policy for children younger than three years presenting to the emergency department with fever*. Annals of Emergency Medicine, 2003. **42**(4): p. 530-545.
159. Shaikh, N., et al., *Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis*. The Pediatric infectious disease journal, 2008. **27**(4): p. 302-308.
160. Shaw, K.N., et al., *Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department*. Pediatrics, 1998. **102**(2): p. e16-e16.
161. Brigadoi, G., et al., *Severe and invasive bacterial infections in infants aged less than 90 days with and without SARS-CoV-2 infection*. Italian Journal of Pediatrics, 2024. **50**(1): p. 148.
162. Hernández-Bou, S., et al., *Bacterial coinfection in young febrile infants with SARS-CoV-2 infection*. European Journal of Pediatrics, 2024. **183**(1): p. 281-288.
163. Guernsey III, D., et al., *COVID-19 and serious bacterial infection in febrile infants less than 60 days old*. Western Journal of Emergency Medicine, 2022. **23**(5): p. 754.
164. Haji, S., et al., *Epidemiology of serious bacterial infection in febrile infants under 3 months of age and diagnostic management in Mayotte*. Archives de Pédiatrie, 2021. **28**(7): p. 553-558.
165. Watt, K., E. Waddle, and R. Jhaveri, *Changing epidemiology of serious bacterial infections in febrile infants without localizing signs*. PloS one, 2010. **5**(8): p. e12448.
166. Méndez-Espinola, B.M. and E. Gallardo-Aravena, *Diagnosis of urinary tract infection in infants under 3 months with fever without a source: reliability of*

- urinalysis and urine culture*. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 2023. **80**(5): p. 288-295.
167. Ünsal, H., A. Kaman, and G. Tanır, *Relationship between urinalysis findings and responsible pathogens in children with urinary tract infections*. Journal of Pediatric Urology, 2019. **15**(6): p. 606. e1-606. e6.
 168. Wu, C.-T., et al., *High prevalence and antimicrobial resistance of urinary tract infection isolates in febrile young children without localizing signs in Taiwan*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 2016. **49**(2): p. 243-248.
 169. Shrestha, L.B., et al., *Clinical, etiological and antimicrobial susceptibility profile of pediatric urinary tract infections in a tertiary care hospital of Nepal*. BMC Pediatr, 2019. **19**(1): p. 36.
 170. Garout, W.A., et al., *Urinary tract infection in children younger than 5 years: etiology and associated urological anomalies*. Saudi medical journal, 2015. **36**(4): p. 497.
 171. Lo, D.S., et al., *Clinical and laboratory features of urinary tract infections in young infants*. J Bras Nefrol, 2018. **40**(1): p. 66-72.
 172. Shin, S.H., et al., *Risk factors for serious bacterial infection in febrile young infants in a community referral hospital*. J Korean Med Sci, 2009. **24**(5): p. 844-8.
 173. Kurskaya, O., et al., *Viral etiology of acute respiratory infections in hospitalized children in Novosibirsk City, Russia (2013–2017)*. PloS one, 2018. **13**(9): p. e0200117.
 174. Palomino, M., et al., *Respiratory syncytial virus infection in infants and children*. REVISTA CHILENA DE PEDIATRIA, 1994. **65**: p. 11-11.
 175. Marcone, D.N., et al., *Respiratory pathogens in infants less than two months old hospitalized with acute respiratory infection*. Revista argentina de microbiología, 2021. **53**(1): p. 20-26.
 176. Üstündağ, G., et al., *COVID-19 in hospitalized infants aged under 3 months: multi-center experiences across Turkey*. Eur J Pediatr, 2024. **183**(3): p. 1153-1162.
 177. Díaz, M.G., et al., *Lack of Accuracy of Biomarkers and Physical Examination to Detect Bacterial Infection in Febrile Infants*. Pediatr Emerg Care, 2016. **32**(10): p. 664-668.
 178. Gajdos, V., et al., *[Factors predicting serious bacterial infections in febrile infants less than three months old: multivariate analysis]*. Arch Pediatr, 2005. **12**(4): p. 397-403.